

# 放出制御膜を有する経皮吸収型製剤 に関する研究

乙第5号

関 俊 暢

# 放出制御膜を有する経皮吸収型製剤 に関する研究

関 俊 暢

## 目次

総論の部	..... 1
序論	..... 1
第1編 放出制御能を有する経皮吸収型製剤に求められる機能	..... 3
第2編 硝酸イソソルビド(ISDN)の経皮吸収に及ぼす放出制御膜および粘着剤の影響	.....12
第1章 ISDN の水性懸濁液からのヘアレスラット皮膚および人工膜透過性	.....14
第2章 試作製剤の調製とヘアレスラットを用いた in vivo での評価	.....15
第3章 製剤からの薬物放出に及ぼす保存の影響	.....17
第4章 本編のまとめ	.....22
第3編 塩酸ニカルジピン(NC)の経皮吸収に及ぼす吸収促進剤および放出制御膜の影響	.....25
第1章 NC の皮膚透過に及ぼす溶媒の影響	.....26
第2章 NC の皮膚透過に及ぼす吸収促進剤の影響	.....35
第3章 放出制御膜を有する製剤の調製	.....39
第4章 本編のまとめ	.....44

第4編 ジドブジン(AZT)の経皮吸収型製剤への放出制御膜の応用	.....46
第1章 吸収に遅れのない基剤の検討	.....47
第2章 AZT のラットでの in vivo 吸収性と膜による透過の制御	.....54
第3章 損傷皮膚におけるAZTの経皮吸収	.....61
第4章 本編のまとめ	.....65
結論	.....67
謝辞	.....70
実験の部	.....71
第1編 実験の部	.....71
第2編 実験の部	.....73
第3編 実験の部	.....75
第4編 実験の部	.....78
引用文献	.....81

## 総論の部

### 序論

近年，全身作用性薬物の投与部位として皮膚が見直され，スコポラミン<sup>1)</sup>やニトログリセリン<sup>2, 3)</sup>を含有した経皮吸収型製剤が開発され，臨床で用いられるようになった。これらの製剤には，従来からの軟膏剤等と区別する意味で Transdermal Delivery System (TDS) もしくは Transdermal Therapeutic System (TTS) という名称が与えられており<sup>4-6)</sup>，薬物の吸収速度を製剤自身が制御する機能を有するとされる点からドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System, DDS)<sup>7-9)</sup> の範疇に属すると考えられている。軟膏剤のような半固形の製剤をこれらの成型した製剤にする利点は，投与が簡便でかつ投与量および投与面積が一定であること，衣服等により製剤が取り除れることがなく長時間薬物を投与部位に保持するとができること，また投与の中断が製剤を剥すことにより確実にできること等多くあり，これら成型した製剤の開発をきっかけとして経皮吸収に関する研究が基礎から応用にいたる幅広い範囲で行われるようになった。特にここ数年の経皮吸収促進の技術の進歩はめざましいものがあり，広範囲の薬物を対象にしたより高度な機能を有する製剤の開発が期待されている。この状況においては放出制御の果たす役割も多様かつ複雑化していると考えられ，経皮吸収促進の技術と関連づけた放出制御に関する基礎研究が重要であると考えられる。

本研究においては，薬物の皮膚透過を制御するための種々の方法<sup>10-15)</sup>の中から，製剤の構造が比較的単純であること，製剤からの放出と膜の透過性を別々に評価できること，理論的な取り扱いが比較的簡単であること，から基礎的検討に適していると考えられる放出制御膜を用いる方法を選択し，放出制御能

を有する経皮吸収型製剤に関する検討を吸収促進の技術との関連を中心に行った。すなわち、第1編においては放出制御能を有する経皮吸収型製剤に求められる機能に関し著者の考えを述べ、第2編および第3編においては放出制御膜を製剤に組み込むことにより得られる利点および問題点に関する基礎的情報を得る目的でそれぞれ吸収促進剤を用いない場合と用いた場合に関し検討した結果を示し、第4編においては吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤の製剤特性改善への放出制御膜の応用を試みた結果を述べる。

## 第1編 放出制御能を有する経皮吸収型製剤に求められる機能

近年の薬物皮膚透過の促進技術の進歩により広範囲の薬物が経皮吸収型製剤を開発する対象となり、経皮吸収型製剤での放出制御に求められる機能もそれに伴い多様化してくると思われる。そこで本編においては、経皮吸収型製剤に求められる放出制御の機能に関して著者の考えを述べる。

従来からの放出制御は、主薬の吸収速度を製剤からの放出速度により制御するものである。その理論の基本となる式を次に示す<sup>16)</sup>。

$$R_t = R_{sys} + R_{skin} \quad (1)$$

ここで、 $R_{sys}$  および  $R_{skin}$  はそれぞれ製剤からの薬物放出および薬物皮膚透過過程での抵抗であり、 $R_t$  は全吸収過程での抵抗である。もし製剤が膜透過制御型である場合、式(1)は次式のように書き直すことができる。

$$1/P_t = 1/P_m + 1/P_{skin} \quad (2)$$

ここで、 $P_m$  および  $P_{skin}$  はそれぞれ放出制御膜および皮膚の透過係数であり、 $P_t$  は全透過過程の透過係数である。透過係数は薬物の濃度勾配と透過速度を結ぶ係数であり、透過性の大きさを表すパラメータである。正常な皮膚を透過する薬物の透過係数の値を1と仮定し、皮膚と透過制御膜の相対的な透過性の大きさと透過制御能の関係を式(2)を用いて計算した(Table 1)。 $P_{skin}$  に対し  $P_m$  が大きいと  $P_t$  は  $P_{skin}$  に近づき、 $P_m$  が小さいと  $P_t$  は  $P_m$  に近づく。すなわち、 $P_m$  が  $P_{skin}$  に比べ十分小さいとき、吸収速度は製剤からの放出速度に近づき製剤により吸収が制御されていることになる。

皮膚に異常が生じ、 $P_{skin}$  が減少（正常時の1/2）、もしくは増加（正常時の100倍）した場合の $P_t$  の変化も正常時の $P_t$  に対する比として Table 1 に示す。 $P_m$  が小さい場合、 $P_{skin}$  の変化に伴う $P_t$  の変動が少なく、吸収はよく制御される。したがって、放出制御の技術が適用可能で高い効果が期待できる薬物はその皮膚透過性が薬効発現に必要な値より十分高い必要がある。しかし吸収促進の技術を用いることなしにそのような高い皮膚透過性を示す薬物は非常に少ないと考えられる。吸収促進剤等を用いることで $P_{skin}$  と $P_m$  の値を自由に設定することができれば、理想的な制御能を有する製剤の設計が可能であると考えられるので、放出制御の技術の発展には透過促進の技術が不可欠であると思われる。また逆に、吸収促進剤を含む系では薬物の皮膚透過性が基剤組成の変化に影響を受けるため、理想的な主薬の吸収速度を得るためには吸収促進剤や溶媒の皮膚透過速度や基剤中濃度を一定に保つ機能—すなわち主薬でなく促進剤や溶媒の放出を制御する機能—が必要となることも考えられる。以上の理由から放出制御能を有する経皮吸収型製剤に関する検討を皮膚透過促進の技術と関連づけて行うことは意義深いと考えられる。



Table 1 Effect of Membrane and Skin Permeabilities on the Overall Permeabilities

Permeability			
skin ( $P_s$ )	membrane ( $P_m$ )	overall ( $P_t$ )	ratio of $P_t$
1	10	0.9	—
0.5	10	0.5	0.6
100	10	9	10
1	2	0.7	—
0.5	2	0.4	0.6
100	2	2	3
1	1	0.5	—
0.5	1	0.3	0.6
100	1	1	2
1	0.5	0.3	—
0.5	0.5	0.3	1
100	0.5	0.5	2
1	0.1	0.1	—
0.5	0.1	0.1	1
100	0.1	0.1	1

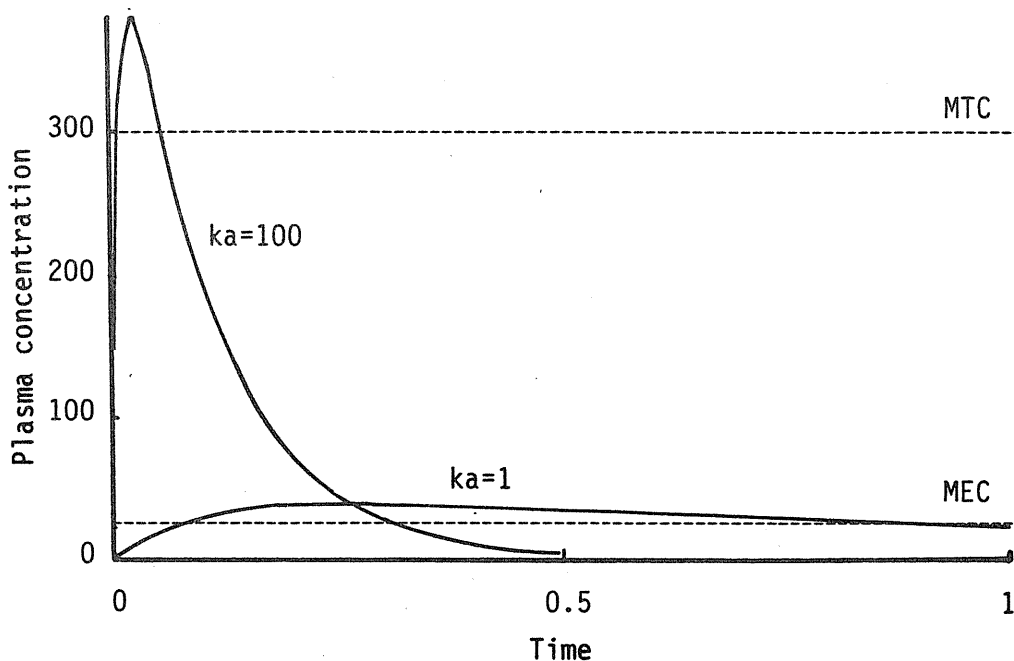


Fig. 1 Simulation Curve of First-Order Absorption-Elimination Model

$V_d=1$ ,  $k_e=10$

放出制御の一般的な目的は体内の薬物濃度を理想的に保つことにあるが、それには血液中濃度の高さと血液中濃度の持続時間の2つの面からの考えが必要である。吸収速度の違いによる血液中薬物濃度－時間曲線への影響を1次吸収－1次消失モデルを用いてシュミレートした結果を Figure 1 に示す<sup>17)</sup>。吸収速度定数( $k_a$ )が消失速度定数( $k_e$ )の  $1/10$  の場合と比較して吸収速度定数が

100倍大きい場合では、最高血液中濃度 ( $C_{max}$ ) が高くなることによる副作用発現の可能性と、吸収の終了が早くなることによる有効血液中濃度持続時間の短縮の2つの問題が生じる可能性がある。実際にどちらが問題となるかは用いる薬物の副作用の強さ、治療域の広さ、時間依存性の有無等によって異なる。経皮吸収において薬物の血液中濃度時間プロファイルの改善を目的とした放出制御が必要となる場合には、従来からの主薬の放出制御が必要な場合と他の基剤成分の放出を制御することが必要となる場合の2通りが考えられる。以下に、主薬の放出制御が必要となる可能性があるケース (a) を3つ、基剤成分、特に吸収促進剤の放出制御が必要となるケース (b) を1つ示す。

ケース a - 1：薬物の皮膚透過性が高すぎる場合、制御能をもたない剤形で投与すると、吸収によって基剤中の薬物濃度が時間と共に減少するため、血液中薬物濃度－時間曲線は経口投与後と類似した形となり、高い  $C_{max}$  による副作用の発現と有効血液中濃度持続時間が短いことが問題となる可能性がある。しかし実際には、薬物の皮膚透過性は一般に十分低いのでこのような問題はほとんど発生しないと考えられる。たとえそのような薬物が存在したとしても、問題の解決には放出制御法を用いるより簡便な方法が存在する。すなわち、低い皮膚薬物透過性を示す基剤を用いるか基剤中薬物濃度や適用面積を小さくすることによって、 $C_{max}$  を下げることができるし、また、薬物投与量を増すことによって、有効血液中濃度を持続させることができると考えられる。基剤中に吸収促進剤を添加することにより、皮膚透過が高すぎる状況をつくりだし、放出制御膜を用いて血液中濃度の持続化を図る報告<sup>18,19)</sup>があるが、患者に対する負担が軽く構造が単純な製剤を求める方向とは異なっているように思われる。

ケース a - 2：正常な皮膚に対して適用した時には特に問題がないが、もし何らかの原因で皮膚透過性が増加した時に副作用の発現や有効血液中濃度持続

時間の短縮が問題となる場合がある。これは副作用が非常に強い薬物や作用が時間依存的でかつ適用部位の皮膚透過性が変動しやすい状況にある場合に重要であり、放出の制御が安全かつ有効な治療を行う上で必要であると考えられる。このような目的で放出制御を行う場合、正常皮膚に適用したときの吸収過程の律速段階は薬物放出過程である必要がなく、製剤を設計する時の放出速度の設定値はその薬物の治療において許容される最大の皮膚透過速度と等しく、放出制御の機能は非常時における安全弁的な役割を果たす。この目的での放出制御が主薬の放出を制御する機能としては最も実現しやすく、薬物の皮膚透過性が予測できない部位、例えば熱傷部位や手術部位などに適用する製剤にこの考え方が応用できると考えられる。このケースを想定した製剤設計に関しては、第2編および第3編に実際に検討した結果を記述する。

ケース a - 3：薬物の吸収速度が製剤からの放出速度と等しい必要がある場合がある。これは、治療域が非常に狭い薬物において求められる制御である。このレベルでの制御はDDSの概念<sup>7)</sup>によく即しているが、実際の製剤への応用には疑問がもたれる。その理由として、薬物の血液中濃度はその消失過程の変動によっても影響を受けるので吸収速度を厳密に制御しても血液中濃度を完全に制御することができないこと、このような制御を行うためには、皮膚の透過性を通常の治療で求められるよりはるかに高いレベルまで高める必要があるが、過度の透過促進は皮膚刺激等の問題から好ましくないこと等があげられる。このような放出制御能を有する製剤は臨床への応用よりはむしろファーマコキネティクス等を含めた基礎研究への応用が期待できるかもしれない<sup>20-21)</sup>。

ケース b - 1：主薬の皮膚透過速度が吸収促進剤の基剤中濃度や皮膚透過速度に比例する場合で促進剤の吸収による基剤中濃度の減少により主薬の吸収速度が減少することが問題となるケースがある<sup>22)</sup>。この場合基剤中に主薬が残存しているにもかかわらず血液中濃度が減少し、薬効が持続しない可能性がある。

促進剤の基剤中濃度や皮膚透過速度と主薬の皮膚透過速度の間に比例関係がない場合や、比例関係があっても促進剤の皮膚透過速度が遅く基剤中の促進剤濃度の減少が無視できる場合はこのケースにあてはまらない。このケースにあてはまる例は、第4編において示す。

経皮吸収型製剤の放出制御能は透過性の異なる皮膚に適用した後の薬物吸収の違いから評価可能であると思われる。そこで現在すでに市販されている TDS の皮膚透過制御能の評価をラットを用いて試みた。TDS としては最も一般的な膜制御型TDSである Transderm<sup>®</sup>-Nitro<sup>3)</sup>と本邦で開発されたフランドル<sup>®</sup> テープ-S (FT-S)<sup>2,3)</sup>を選び、ラット腹部皮膚に適用した後の血漿中薬物濃度を測定した。Transderm<sup>®</sup>-Nitro をラット正常皮膚に適用した後の血漿中ニトログリセリン濃度はその薬物貯蔵層を形成しているシリコーンオイルを用いて適用したときとほぼ等しく、また角質層を剝離した損傷皮膚<sup>14)</sup>に適用した場合の血漿中濃度の変動も両者の間で等しかった(Fig. 2)。この結果からはこの製剤における放出制御膜の役割が不明であり、この製剤が有するとされる放出制御能の実体を明らかにすることはできなかった。FT-S の場合も損傷皮膚に適用したときの血漿中硝酸イソソルビド(ISDN)濃度は正常皮膚に適用したときと大きく異なっており、この製剤からの吸収の律速段階が製剤からの放出過程でないことが示された(Fig. 3)。これらの製剤はその有効性が臨床で確認されており、その放出特性が治療上問題があるとの指摘はほとんど聞かれていない。したがってこれらの結果は、ニトログリセリンや ISDN では皮膚透過の制御はさほど重要でないか、もしくはここで示したような極端な皮膚損傷による透過性の変化は実際の治療環境においては起こり得ないことを意味しているのかもしれない。本来経皮吸収型製剤に具備される機能は解決すべき具体的な問題に対応するように備えるべきであり、不必要な機能は備えるべきではない。目指すべき方向は、すべての製剤の高機能化でなく、個々の薬物の薬理学的性質や適用の状況

に合わせた処方個別化であると思われる。放出制御が本当に必要となる場合は、非常に副作用が強い、血液中濃度の変動がその効果に決定的な影響を及ぼすような薬物で、その適用における状況が皮膚透過性の変化の生じる可能性が強いような特定の場合に限られるかもしれない。真に有効な放出制御の機能を有する経皮吸収型製剤を開発するためには、個々の薬物の薬理学的特性を十分考慮し解決すべき具体的な問題を明確にした緻密な製剤設計が必要であると思われる。

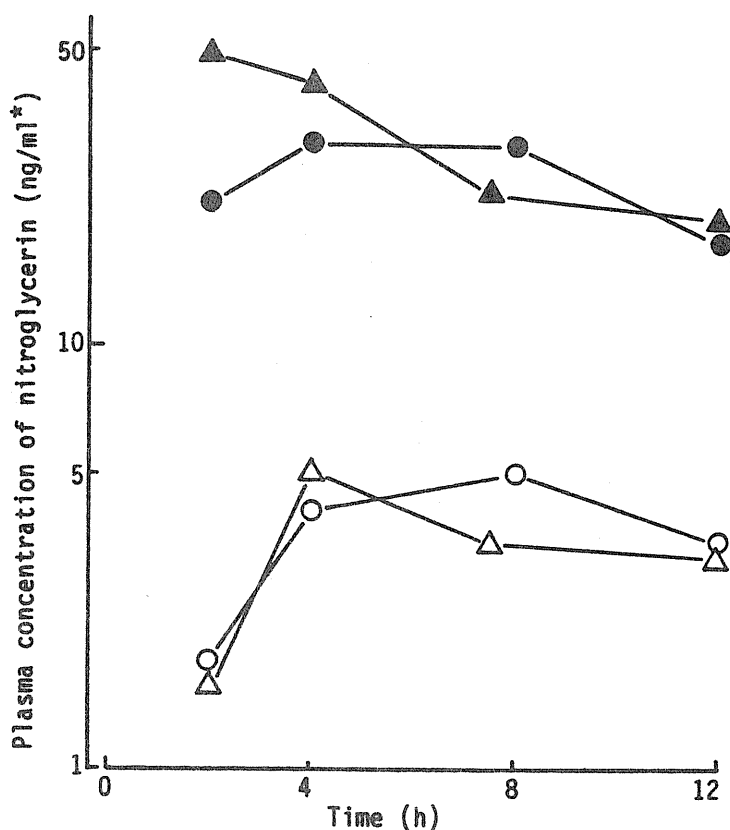


Fig. 2 Plasma Concentration of Nitroglycerin after Application of Transderm-Nitro

Transderm-Nitro: ○, intact skin; ●, damaged skin  
 Silicone oil: △, intact skin; ▲, damaged skin  
 \*; normalized to 1cm<sup>2</sup>-formulation: n=1

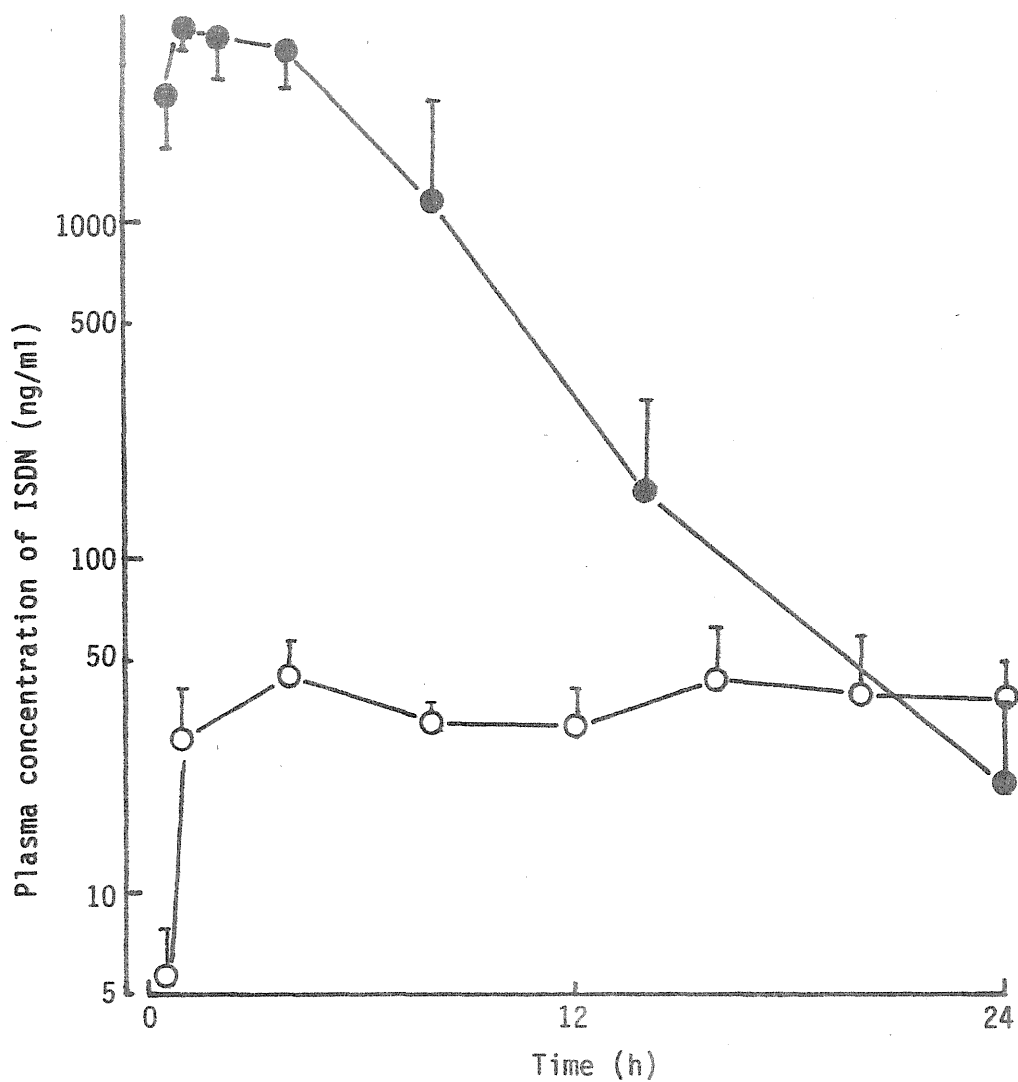


Fig. 3 Plasma Concentration of ISDN after Application of FT-S

○, intact skin; ●, damaged skin

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

## 第2編 硝酸イソソルビド (ISDN) の経皮吸収に及ぼす放出制御膜および粘着剤の影響<sup>24)</sup>

本編においては，経皮吸収型製剤に放出制御膜を組み込むことにより得られる利点およびそれに付随して生じる問題点に関する基礎的情報を得る目的で，吸収促進剤を用いない系で実験を行った。モデル薬物として ISDN を選んだ。ISDN は融点が低く (70-71℃)，分子量も小さい (236) ことから皮膚からの吸収がよく，基礎的検討に用いる薬物として適していると考えられる<sup>25-28)</sup>。また，すでに市販されている FT-S との比較も可能である。その化学構造を Figure 4 に示す。

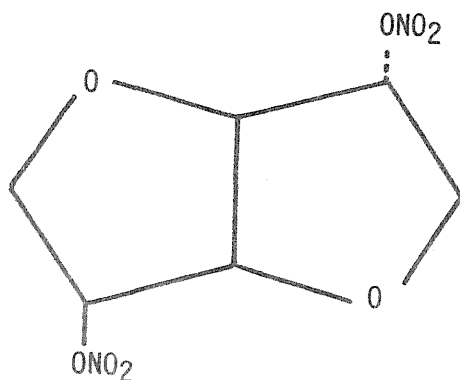


Fig. 4 Chemical Structure of ISDN

第1編で示したように，ISDN の市販製剤である FT-S 適用後のラット血漿中濃度は，正常皮膚に適用した後ではほぼ一定した値を示すのに対し，損傷皮膚では投与直後に高くなり，その後速やかに減少する。本編では，第1編で述べた放出制御の機能が必要となる a-2 の条件を想定し，この損傷皮膚に適用し



た場合の高い  $C_{max}$  と短い血漿中濃度持続時間の2つの問題を回避することを目的として膜を用いることとする。この目的を達するためには、ISDNの透過性が低い膜を用いて製剤からのISDNの放出速度をFT-Sに比べ低くする必要があると考えられる。しかし膜を用いることにより正常皮膚に適用した後の血漿中薬物濃度がFT-Sに比べ明らかに下回るようでは問題がある。したがって用いる制御膜のISDN透過係数は皮膚のISDN透過係数の2-3倍程度であることが適当であると思われる(Table 1参照)。膜の薬物透過性が皮膚の2倍の場合、正常皮膚での透過速度は膜のない場合の透過速度を1として0.7に減少するが皮膚透過性が100倍増加した損傷皮膚での透過速度上昇は計算上正常皮膚適用時の3倍に抑えることが可能である。

本編で調製した製剤の基本構成をFigure 5に示す。本編の目的が基礎的情報の収集にあるので、調製に用いる材料はすでに経皮吸収型製剤に使用されているか経皮吸収への応用が研究されていることを条件として、薬物貯蔵層の溶媒には水を用い、ポリビニルアルコール(PVA)<sup>29, 30)</sup>で増粘しゲルとした。また、放出制御膜にはエチレン-酢酸ビニル共重合体(EVAc)膜<sup>31, 32)</sup>を、粘着層にはアクリル系粘着剤<sup>33, 34)</sup>をそれぞれ用いた。

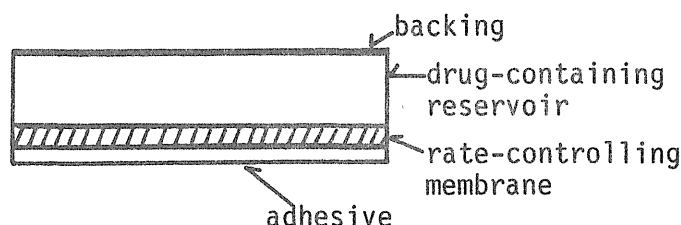


Fig. 5 Membrane Permeation-Controlled TDS of ISDN

## 第1章 ISDN の水性懸濁液からのヘアレスラット皮膚及び人工膜透過性

放出制御膜を選択するために ISDN のヘアレスラット腹部摘出皮膚及び人工膜透過性を *in vitro* で測定した。人工膜としては、酢酸ビニル含量14% (W/W), 厚さ 50-60  $\mu\text{m}$  の EVAc 膜にアクリル系粘着剤を 30  $\mu\text{m}$  の厚さで積層した膜 (EV-a) を用いた。その結果を Figure 6a に示す。ISDN 懸濁液からの EV-a 透過速度は 49.2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  であり、この値は皮膚透過速度 (20.1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) の約 2.5 倍であり、本実験で用いる膜として EV-a は適度な透過性を示した。そこでさらに EV-a が理論に従った透過制御特性を示すかどうか検討を行った。皮膚と制御膜を積層した膜の懸濁液からの薬物透過速度 ( $F_t$ ) は式 (2) より以下のように示される。

$$F_t = F_m \times F_s / (F_m + F_s) \quad (3)$$

ここで  $F_m$  および  $F_s$  は、それぞれ薬物懸濁液からの制御膜および皮膚を介した定常状態透過速度である。ラット皮膚の角質層側に EV-a の粘着剤側を合わせた膜を通る ISDN の懸濁液からの透過を Figure 6b に示す。その定常状態における透過速度は 14.8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  であり、この値は式 (3) を用いて計算した値 (14.3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) とほぼ等しかった。さらにこの値は皮膚単独での透過速度の値に近く、この膜を用いて薬物を適用しても正常皮膚からの薬物吸収速度は膜のない場合と近い値であることが期待される。また皮膚がその防御機能を失った損傷皮膚に適用した場合には膜がその機能を発揮し、薬物吸収速度は膜透過速度以上には上昇せず、吸収速度の変動は計算上 3 倍程度に抑えられると考えられる。したがって EV-a は本実験に用いる放出制御膜として適当であると思われる。

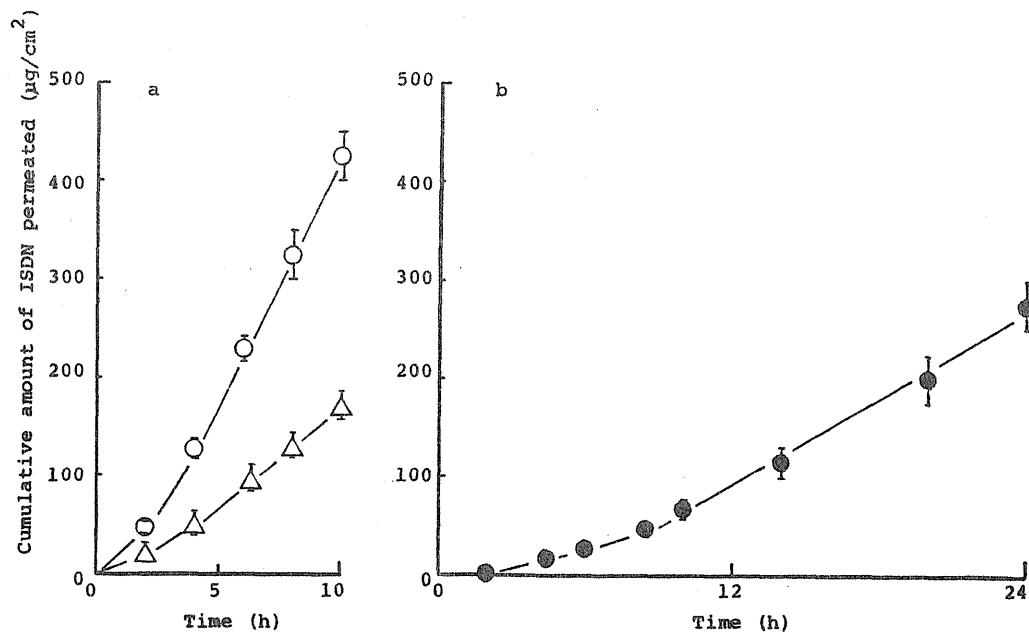


Fig. 6 In Vitro Permeation of ISDN through Hairless Rat Skin and EV-a

a;  $\triangle$ , rat skin;  $\circ$ , EV-a: b; combined skin and EV-a

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

## 第2章 試作製剤の調製とヘアレスラットを用いたin vivoでの評価

試作製剤の調製およびラットへの適用は以下の手順で行った。20% (W/W) PVA 溶液 480mg と ISDN 7.8mg を直径 2.5cm の円筒形の型に入れ混合した。その上にEV-aを粘着剤側を上にしてかぶせ PVA 溶液に密着させて  $-40^{\circ}\text{C}$  の冷凍庫

中で急激に凍結した。冷凍庫内での保存時間は 16時間とし、動物への適用は冷凍庫から取り出してすぐに行った。薬物貯蔵層の PVA 溶液は解凍過程でゲル化し皮膚適用後でも保形性が維持される。

Figure 7 に試作製剤（適用面積  $4.9\text{cm}^2$ ）をヘアレスラットに適用した後の血漿中 ISDN 濃度を示した。試作製剤をラット正常皮膚に適用した場合、血漿中薬物は 4 時間まで検出されなかった。血漿中 ISDN は 8 時間目で検出され、その後徐々に増加していった。この吸収におけるラグタイムは製剤特性として好ましくなく、FT-S において適用 1 時間以後一定した血漿中薬物濃度が得られるのに比べて明らかに劣っている。このラグタイムは、適用する時点において

EV-a 中に薬物が全く存在しないことから薬物は吸収される前に EV-a を透過する必要がある、透過が定常状態に達するのに時間を要するため生じたものと考えられる。試作製剤をラット損傷皮膚に適用した後の血漿中 ISDN 濃度は 2 時間目から検出され、8 時間以後 24 時間まではほぼ一定の値を示した。FT-S を損傷皮膚に適用した場合と比較することにより、試作製剤では放出制御膜が過度な血漿中薬物濃度の上昇の抑制と血漿中薬物濃度の持続化に役立っていることが明白である。正常皮膚と損傷皮膚での得られる血漿中薬物濃度の違いは、*in vitro* 試験結果に従うならば 3 倍になるはずである。しかし結果は 24 時間目の値でも 6 倍の違いがあった。この原因としては ISDN の *in vitro* と *in vivo* での透過性の違いが考えられる。*In vitro* での実験では真皮側に十分な水が存在することから *in vivo* での状態に比べ皮膚の水分含量が高く薬物の皮膚透過性を過剰に評価している可能性が考えられる。DDS の設計においては *in vitro* の結果が *in vivo* に反映することが望ましく、*in vivo* の結果を正確に予測できるように *in vitro* の実験方法をさらに工夫する必要があるかもしれない。

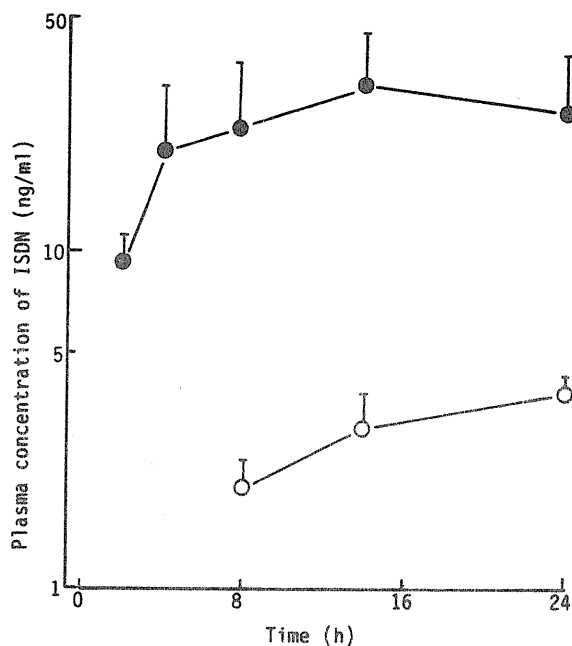


Fig. 7 Plasma Concentration of ISDN after Application of Membrane Permeation-Controlled TDS of ISDN

○, intact skin; ●, damaged skin

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

### 第3章 製剤からの薬物放出に及ぼす保存の影響

膜制御型の経皮吸収型製剤で生じる吸収のラグタイムを回避する方法として放出制御膜および粘着層中に予め薬物を含有させておく方法が考えられる<sup>35, 36)</sup>。この方法はスコポラミンの TDS において実際に応用されている<sup>1)</sup>。本章では、試作製剤を一定条件で保存することにより薬物を薬物貯蔵層から EV-a 中に移行させ、その薬物放出性および透過制御能に及ぼす影響について検討し

た。

Figure 8 に in vitro 薬物放出性に及ぼす温度 30℃, 湿度 68.6% 下での保存の影響を示す。調製後すぐに放出させた場合約 1 時間の放出のラグタイムがあり, その後一定速度で薬物を放出した。一方, 一定条件で保存した後に放出させた場合, 保存時間に依存した初期バーストが見られ, その後の放出速度は保存しなかったものと同程度であった。この初期バーストは薬物が EV-a に移行したことによると考えられるが, その量が多く, またバーストの後すみやかに放出が定常状態になることから, EV-a 中に存在する薬物は主に粘着層中に含まれていると推察される。

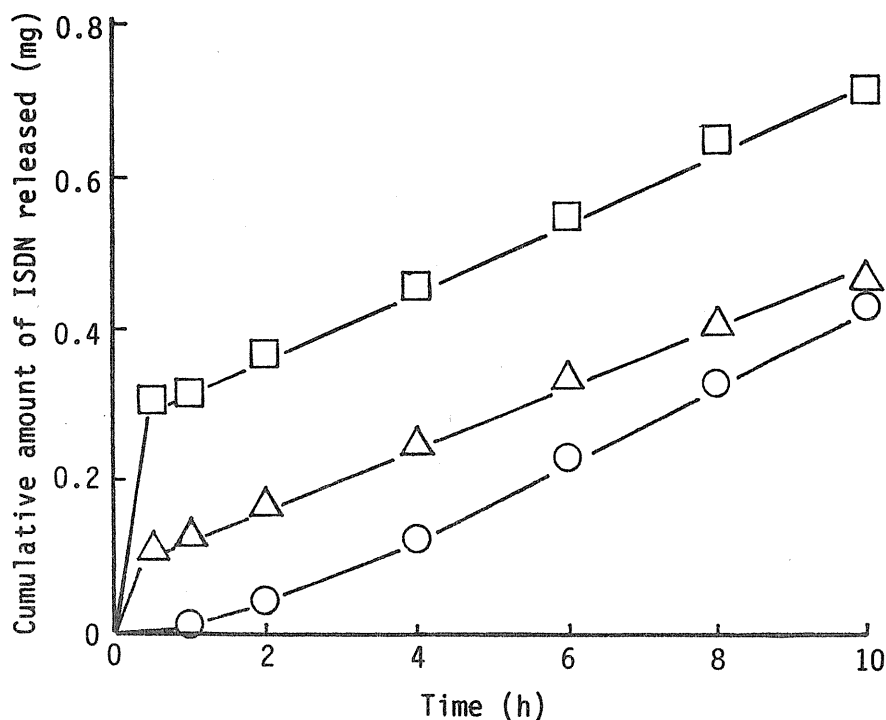


Fig. 8 Effect of Storage Time on the Release of ISDN from Membrane Permeation-Controlled TDS of ISDN

○, 0h; △, 13.5h; □, 26h: n=1

Figure 9 に一定条件で保存した製剤を正常皮膚に適用した場合の血漿中薬物濃度を示す。13.5, 26および 48時間保存した製剤をラットに適用した結果, どの保存時間の製剤においても4-24時間の間一定した血漿中薬物濃度が得られることが明かとなり, 製剤特性は見かけ上改善された。

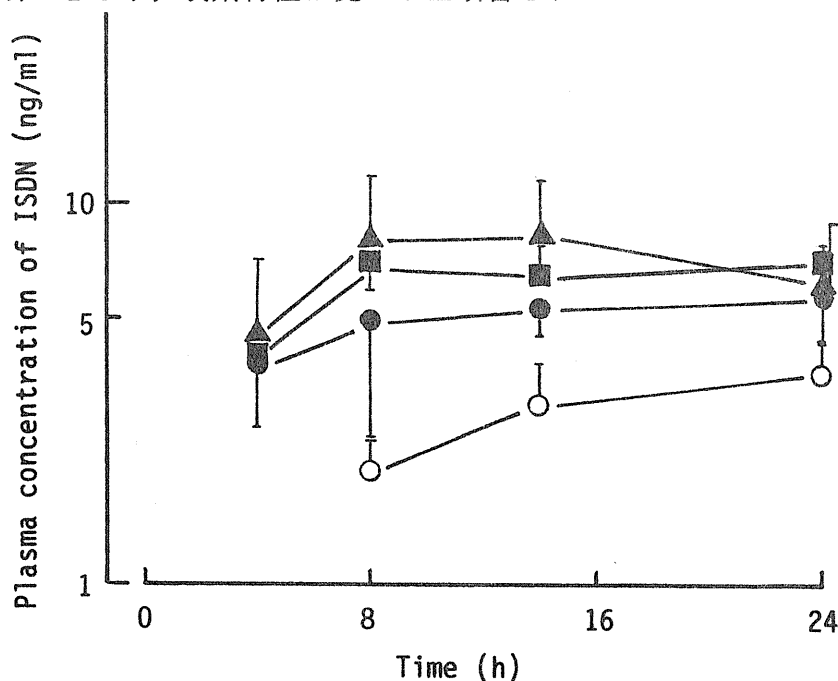


Fig. 9 Effect of Storage Time on the Plasma Concentration of ISDN after Application of Membrane Permeation-Controlled TDS of ISDN on the Intact Skin

○, 0h; ●, 13.5h; ▲, 26h; ■, 48h

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

Figure 10 は損傷皮膚に適用した結果を示している。30℃ で保存した製剤では投与直後に血漿中濃度が急激に上昇し, その後低下して最終的に 30℃ で保存していない製剤と同じレベルの一定した血漿中濃度を示した。この初期の血

漿中濃度プロファイルはFT-Sを損傷皮膚に適用した場合と類似しており，粘着剤中の薬物が急激に吸収されたことによると考えられる．このような血漿中薬物濃度プロファイルは，もしこの膜が有効血漿中濃度の持続時間が短くなることを防ぐために用いられたものであるのなら，一定時間後膜が機能し血漿中薬物濃度の減少が停止していることから特に問題がないといえる．しかしこの膜が過度な血漿中薬物濃度の上昇を回避するために用いられたものならば，初期の高い血漿中濃度が問題となるかもしれない．

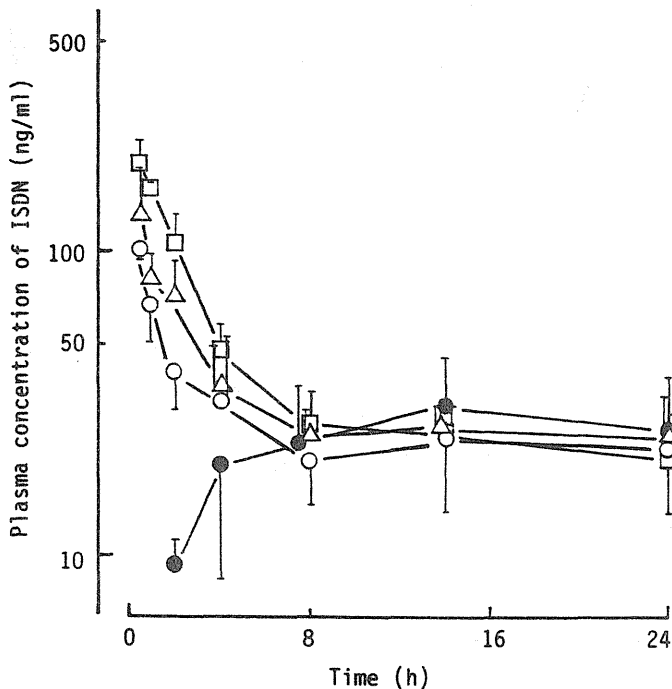


Fig. 10 Effect of Storage Time on the Plasma Concentration of ISDN after Application of Membrane Permeation-Controlled TDS of ISDN on the Damaged Skin

●, 0h; ○, 13.5h; △, 26h; □, 48h

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).



粘着層中の薬物量を制御することは非常に重要な問題である。もし薬物が全くなければ、Figure 7 に示したように血漿中濃度が定常状態に達するのに長い時間が必要となる。しかし、粘着剤中に過剰な量が存在すれば、そこに含まれる薬物はその放出が制御されていないので、制御の機能自体が無意味なものになる可能性がある。したがって薬物貯蔵層と粘着層との薬物の分布をその製剤の機能が十分活かされるように設定することが必要である。Ebert らはアレコリンの TDS からの *in vitro* 放出が保存による粘着層中への薬物の移行により変化することを指摘している<sup>37,38)</sup>。彼らはこの現象が特に揮発性薬物において含量低下や製造に従事する人への影響から問題になると述べ、その解決法として User Activated Transdermal System (UATS)の開発を提唱している。このシステムは、保存時には薬物を非透過性の状態で含んでおり、適用時に使用者自身が薬物を透過性のある形、例えば塩からフリーの塩基、に換えられるよう設計されている。本実験でもこの考えに基づき検討を行った。薬物を非透過性にする方法として、薬物貯蔵層がPVAを用いた水性ゲルであるため製剤を凍結する方法を選んだ。Figure 11 に -40℃ で19日間保存した製剤を損傷皮膚に適用した後の血漿中薬物濃度を示す。凍結状態で保存した製剤を適用した後の血漿中薬物濃度は調製後すぐ適用した場合とほぼ等しく粘着層への薬物の移行が制御できたものと思われる。したがって最適量の薬物を粘着層中に含有させた状態で凍結保存することにより、正常皮膚での吸収の遅れと損傷皮膚での過度な血漿中薬物濃度の上昇の両方が問題とならないシステムの調製が期待できる。

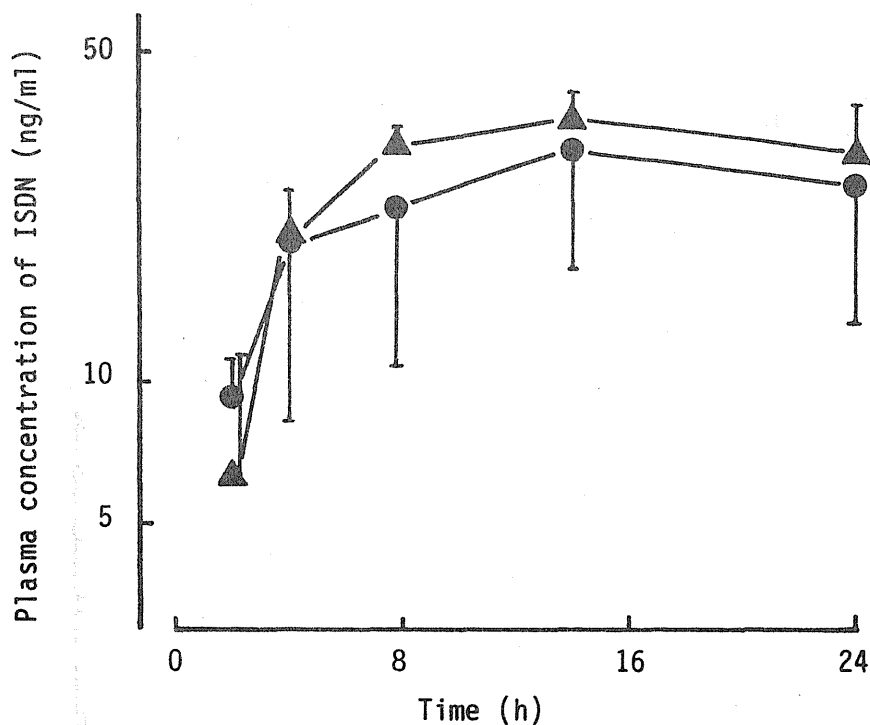


Fig. 11 Plasma Concentration of ISDN after Application of Membrane Permeation-Controlled TDS of ISDN on the Damaged Skin

●, stored for 16h; ▲, stored for 19d

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

#### 第4章 本編のまとめ

本編では、モデル薬物として皮膚透過性の良い ISDN を用い、第1編で述べた放出制御の機能が必要となる a-2 の場合を想定し、製剤が皮膚の薬物透過性の 2-3 倍の薬物透過性を示す放出制御膜を具備することにより得られる利

点およびその機能を十分生かすために製剤設計上注意しなければならない点を明らかにした。以下にその結果を要約する。

粘着層および放出制御膜中に薬物が含まれない状態でラットの皮膚に製剤を適用すると正常皮膚では血漿中薬物濃度が定常状態に達するのに長い時間を要した。この製剤を損傷皮膚に適用した場合は放出制御膜が有効にはたらし、過度な血漿中薬物濃度の上昇や薬物の基剤中での減少による血漿中薬物濃度持続時間の短縮を膜により防げることが明かとなった。正常皮膚に適用した場合の遅い血漿中薬物濃度の上昇は保存により予め粘着層中に薬物を移行させておくことにより回避できると考えられる。そこで 30℃ の条件で一定時間保存した製剤を同様にラットに適用した。その結果 13.5時間以上 30℃ で保存した製剤を正常皮膚に適用した場合、4-24時間の間一定した血漿中薬物濃度が観察された。しかし損傷皮膚に保存した製剤を適用した場合、初期の血漿中濃度プロファイルが FT-S を損傷皮膚に適用した場合と類似した血漿中濃度の急激な上昇と下降を伴うパターンを示し、初期に吸収される薬物は放出が制御されていないことが示された。このような血漿中濃度プロファイルは、膜の使用目的が有効血漿中濃度の持続時間の短縮を防ぐためだけに用いられている場合には問題がないが、血漿中薬物濃度の過度な上昇による副作用を回避するために用いられている場合には問題がある。したがって粘着層中に含まれる薬物は正常皮膚に適用した場合の血漿中薬物濃度の早い立ち上がりを助け、かつその量が皮膚の損傷により急激に吸収された場合でも身体に悪影響をあたえない量に調整する必要がある。粘着層中への薬物の移行を制御する 1 つの方法として、本実験では製剤を凍結して保存する方法を用い、薬物の粘着層への移行を制御可能であることを示した。しかしこの方法は決して簡便な方法ではない。理想としては、薬物貯蔵層と粘着層の間で薬物の分配平衡が成立した状態で粘着層中に適当量の薬物が含まれるのが望ましい。粘着層中に含まれるべき量は用いる薬物

の皮膚透過性の高さや副作用の強さおよびその様式によって異なると考えられる。経皮吸収製剤に用いる粘着剤が持つべき条件として、十分な皮膚接着性、低い皮膚刺激性等が挙げられるが<sup>39)</sup>、これらの条件を具備しかつ種々の物理化学的性質を有する粘着剤が開発できれば、広い範囲の薬物に関して特別な手技を用いずに理想的な放出特性を示す製剤が調製できると考えられる。

### 第3編 塩酸ニカルジピン(NC)の経皮吸収に及ぼす吸収促進剤および放出制御膜の影響<sup>40-42)</sup>

本編では、薬物の吸収を増加させる機能と透過を放出により制御する機能を併せ持つことにより、皮膚からの吸収を促進した状態で主薬の放出を制御することが可能な経皮吸収型製剤に関し検討を行う。モデル薬物としてはカルシウム拮抗薬である塩酸ニカルジピン(NC)<sup>43, 44)</sup>を用いた。その化学構造をFigure 12 に示す。NC は分子量(516)および融点(169℃,  $\beta$ 形)が ISDN (分子量236, 融点70-71℃)と比較して高いことから、皮膚からの吸収性が低く、吸収促進剤の適用が必要であると予測される。

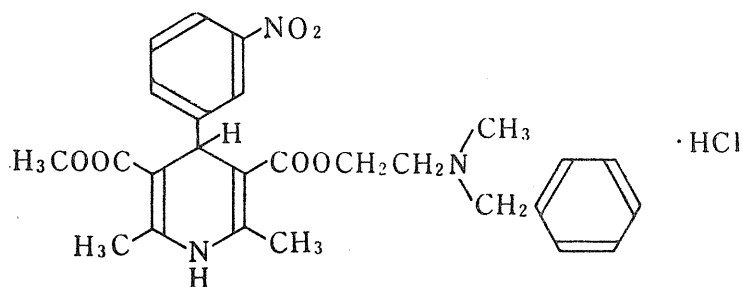


Fig. 12 Chemical Structure of NC

## 第1章 NCの皮膚透過に及ぼす溶媒の影響

薬物の皮膚透過速度は薬物が基剤中に溶解している範囲では薬物濃度の増加に伴い高くなる<sup>45)</sup>。したがって薬物の基剤中での溶解度はその皮膚透過性を評価する上で重要な因子であり、適切な溶媒を選択し主薬の溶解状態を制御することが製剤の設計において重要である。そこで各種溶媒中での NC の溶解度を 37℃ で測定した。NC の水、エタノール (EtOH)、プロピレングリコール (PG)、およびメチルエチルケトン (MEK) への溶解度を Table 2 に示す。NC の溶解度は水および比較的親油性の MEK で低く、その中間の極性を示す EtOH および PG で高かった。そこでさらに水-EtOH 2成分混合溶媒および水-EtOH-MEK 3成分混合溶媒への NC の溶解度を測定した。その結果を Figure 13 に示す。どちらの系においてもグラフの形は釣鐘状であり、コソルベンシー<sup>46)</sup>が観察された。最大の溶解度は 25V/V%EtOH および 50V/V%MEK を含む 3成分混合溶媒で観察され、その値は 316mg/ml であった。溶解度が混合溶媒で最大値を示す現象には、溶質と溶媒の一方の成分が極性部を相殺する形で会合し、他の溶媒成分がその会合したものを溶かすことによるとの説明がなされる場合があるが<sup>47)</sup>、NC の水-EtOH-MEK 3成分混合溶媒および水-EtOH 2成分混合溶媒でのコソルベンシーでは溶解度の違いを溶質と溶媒の凝集エネルギーの違いで説明する様なマクロな視点にたった考察が妥当であるように思われる。すなわち、混合溶媒の内部圧が各溶媒成分の混合比に依存した中間の値をとることにより、NC の溶解度パラメータ値と溶媒の溶解度パラメータ値が近づき溶解エネルギーが減少して溶解度が最大値を示すという考え方である。

Table 2 Solubility of NC at 37°C

Solubility at 37°C	
	(mg/ml)
water <sup>a</sup>	8.71
EtOH	19.1
PG	48.5
MEK	2.75

a, The pH of NC suspension in water was 4.0.

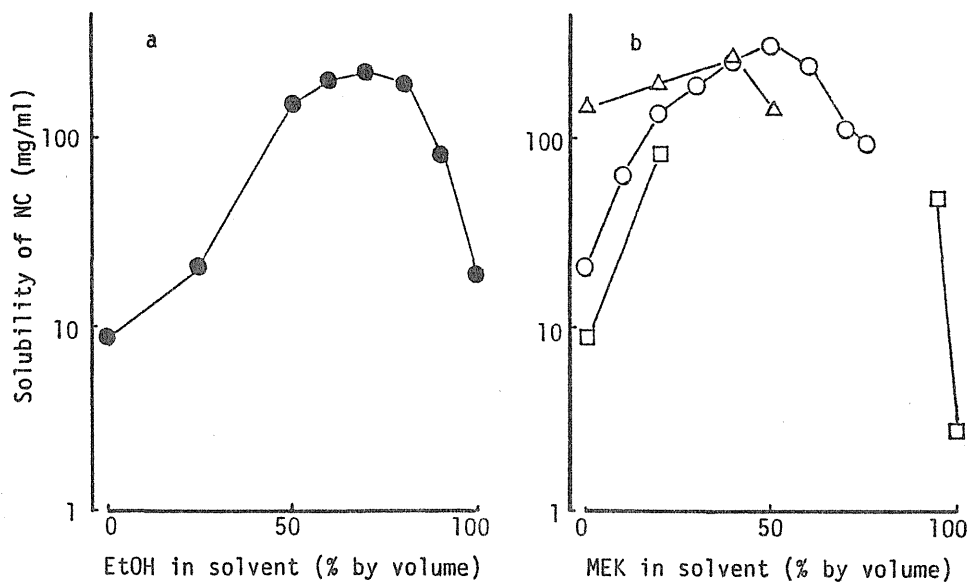


Fig. 13 Solubility of NC in Mixed Solvent Systems at 37°C

a: water-EtOH. b: water-EtOH-MEK; □, EtOH 0%; ○, EtOH 25%; △, EtOH 50%. Data are shown as the mean (n=3).

NCの in vitro ラット皮膚透過を水-EtOH 混合溶媒と水-EtOH-MEK 混合溶媒を用いて測定した。難吸収性の薬物の皮膚透過性を評価する場合は、その最大透過速度を知る必要から、薬物が基剤中に懸濁した状態で実験するのが望ましい。しかしここで用いる混合溶媒は非常に高いNC溶解能を示すため、全ての実験を懸濁状態で行うためには多量の薬物が必要であり、懸濁状態での皮膚透過速度を少量の薬物で予測することができる実験系が望まれる。そこで薬物透過速度と基剤中薬物濃度との比例関係が飽和濃度まで成立し、薬物の活量係数は同一の溶媒中ではあまり変化しないという仮定のもと、次式により懸濁液からの薬物透過速度 ( $F_{\max}$ ) を計算した<sup>48)</sup>。

$$F_{\max} = F \times C_s / C_d \quad (4)$$

ここで、 $F$  は基剤中薬物初濃度が  $C_d$  の時の見かけの定常状態透過速度、 $C_s$  は基剤中薬物溶解度であり、式(4)が成り立つには薬物透過による  $C_d$  の減少が無視できることが必要である。実際の透過実験は  $C_d = 10\text{mg/ml}$  で行い、レシーバー溶媒としてはドナー溶媒と同じ組成の混合溶媒を用いた。皮膚両側に同じ組成の溶媒を用いることの利点は溶媒自体の濃度勾配による透過の影響を避けることができる点にあると思われる<sup>49)</sup>。溶媒の透過は薬物の透過に影響を与える可能性があり重要な現象であるが、その透過により経時的にドナー溶媒の組成が変化してしまう可能性があり結果の解析が複雑になることから本章の実験では好ましくないと考えた。実験で得られた  $F$  の値から式(4)を用いて

$F_{\max}$  を計算した結果を Figure 14 に示す。溶媒組成と  $F_{\max}$  の関係は Figure 13 に示した溶解度との関係に類似しており、高い溶解性を示す溶媒で高い皮膚透過が得られることが明かとなった。式(4)を用いる評価の妥当性を確認するため、EtOH を 25V/V% 含む水-EtOH-MEK 3成分混合溶媒を用いて調製



した NC 懸濁液からの NC の *in vitro* 皮膚透過を実際に測定した。その結果を Figure 15 に示す。Figure 14 で最大の値を示した MEK を 50V/V% 含む組成での透過速度は式(4)により予測した値の約  $1/2$  であった。この違いは活量係数の濃度依存性によると考えられ、式(4)を絶対的な薬物透過速度の予測に用いることは不適當である。しかし、グラフの形が釣鐘状で最大値を示す点は同じであり、式(4)を用いる方法は、高い薬物透過が得られる溶媒を捜すためのスクリーニング実験には応用でき、少量の薬物で実験できることから初期の検討において有用であると思われる。

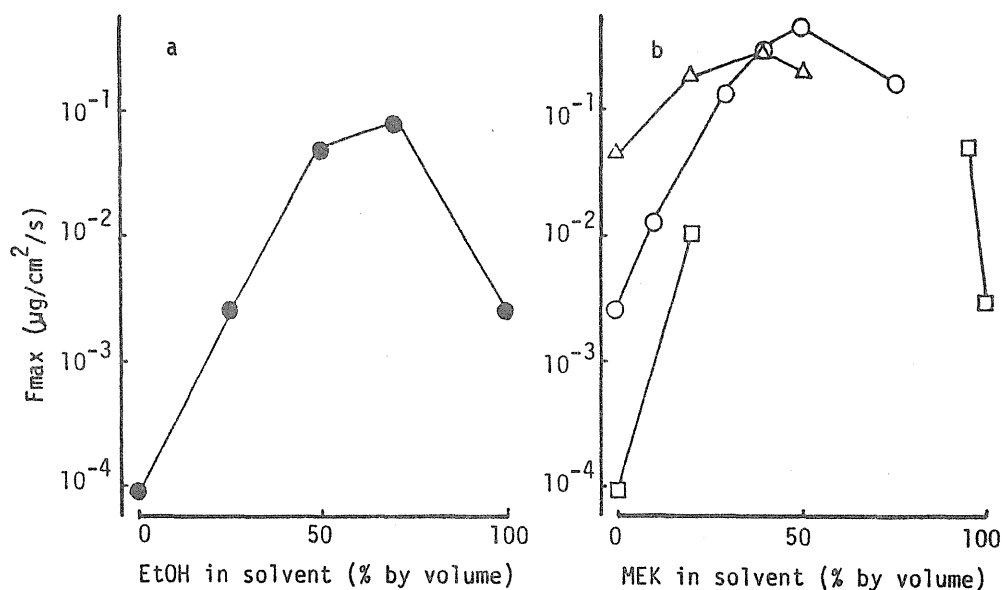


Fig. 14 Relationship between Calculated  $F_{\max}$  Values and Compositions of Mixed Solvent Systems

a: water-EtOH. b: water-EtOH-MEK; □, EtOH 0%; ○, EtOH 25%; △, EtOH 50%. Data are shown as the mean ( $n=3$ ).

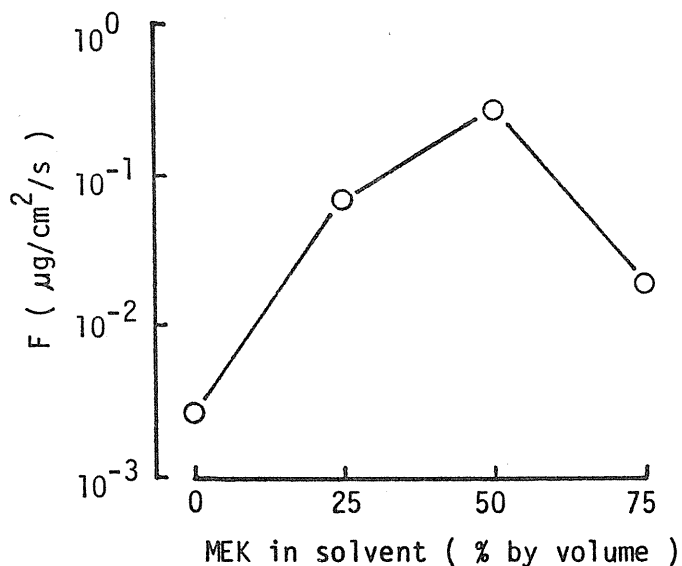


Fig. 15 Relationship between Observed  $F_{\max}$  Values and Compositions of Water-EtOH-MEK Mixed Solvent System Containing 25 % EtOH  
Data are shown as the mean ( $n=3$ ).

皮膚での実験結果の理解を助けるために、比較として人工膜を用いても同様な実験を行った。人工膜としては EVAc および EVAc の脱アセチル体であるエチレンービニルアルコール共重合体(EVAI)<sup>50)</sup>を用いた。EVAc と EVAI の両方とも重合比の異なる2種の膜を用いた。各膜は透過実験に用いる14時間前から薬物を含まない溶媒中で膨潤させておき、膜厚を測定した後に透過実験に供した。用いた膜はそれぞれ厚さが異なっていたため、比較に用いるパラメータには観察された定常状態での透過速度に膜の厚さを掛けた値 ( $F \times L$ ) を用いた。溶媒系としては EtOH を 25V/V% 含む水-EtOH-MEK 3成分混合溶媒を用い、NC 懸濁液からの NC 透過速度を測定した。その結果を Figure 16 に示す。NC

懸濁液からの各膜の透過速度は溶媒の組成に大きく影響を受けることが示された。EVAc と EVAI ではその影響が異なっており、EVAI ではラット皮膚と類似した釣鐘状のパターンを示し、最大透過速度が観察されたのに対し、EVAc では MEK の含量の増加に伴う薬物透過速度の増大が観察された。

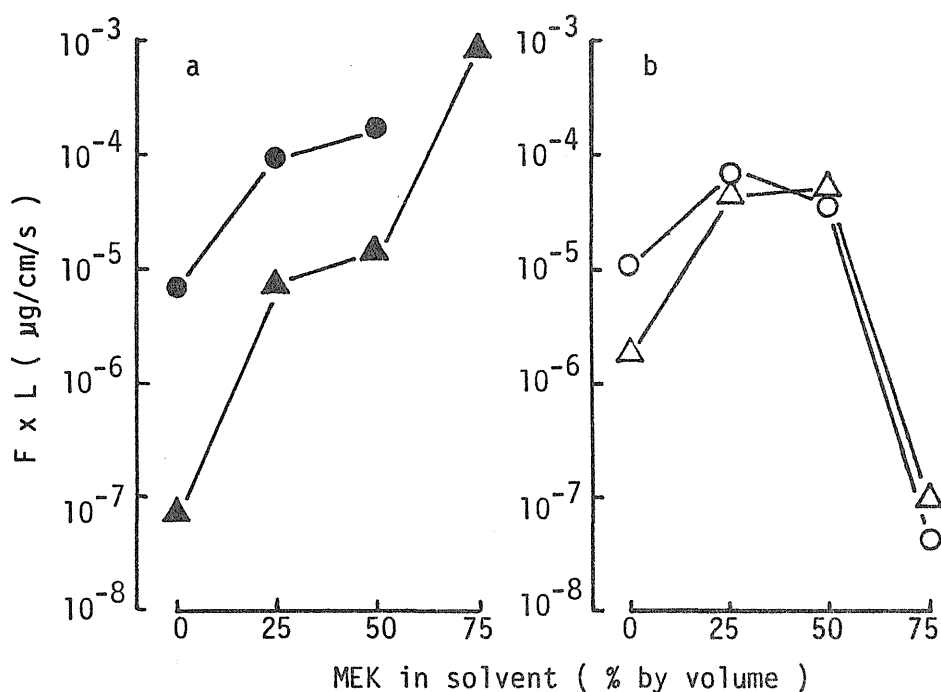


Fig. 16 Relationship between the Product of Steady-State Flux and Membrane Thickness and Solvent Composition of Water-EtOH-MEK Mixed Solvent System Containing 25 % EtOH

a; EVAc. Vinyl acetate content; ●, 18mol%; ▲, 11mol%  
b; EVAI. Vinyl alcohol content; ○, 68mol%; △, 56mol%  
Data are shown as the mean (n=3).

EVAc および EVAI で観察された薬物透過性の違いは溶媒の高分子に対する親和性の違いに関係すると考えられる。高分子の膨潤の測定は高分子の溶解度パラメータを決定するために応用されており<sup>51)</sup>、高分子に対する溶媒の親和性を評価する有用な方法である<sup>52)</sup>。そこで混合溶媒中での EVAc および EVAI の膨潤性を比較した。EVAc および EVAI はそれぞれ直径約 5 mm の球形および直径約 3 mm 高さ約 5 mm の円筒形ビーズとして混合溶媒中に浸し、経時的にその重量変化を測定した。その結果を Figure 17 および Figure 18 に示す。EVAc の混合溶媒中での膨潤は速く、10 時間で平衡に達したのに対し、EVAI の膨潤は遅く、平衡に達するのに約 10 日を要した。この膨潤速度の違いは、EVAc が 37℃ でゴム状態であるのに対して EVAI がガラス転移点が高く (50–80℃) ガラス状態であることと関係すると考えられる。ゴム状態の高分子は柔らかく物質の拡散が容易であるのに対して、ガラス状態の高分子は固く物質の拡散性が低いことが予想される。また、ガラス状態が非平衡な状態であることから、溶媒の浸入による可塑化効果によりその状態自体が変化することが膨潤が見かけ上の平衡状態に到達するのに時間を要する原因になると考えられる。膨潤が見かけ上平衡に達した後の膨潤率と混合溶媒組成との関係を Figure 19 に示す。膨潤率としては、EVAc では 24 時間目の値を、EVAI では 14 日目の値を用いた。グラフのパターンは Figure 16 に示したパターンに類似しており、高い膨潤度を示す膜と溶媒の組合せにおいて高い透過が観察されることが示唆された。EVAc の膨潤度が極性が低い混合溶媒で高いことから、EVAc の極性は用いた混合溶媒で最も極性が低い EtOH を 25V/V% 含む MEK よりさらに低いと考えられる。一方、EVAI においては膨潤度に最大値が観察されたことから、その極性はこの最大値を示した混合溶媒の極性と同程度で EVAc と比較して親水性であると考えられる。このことはここで用いた EVAI の無極性部分であるエチレンユニットと極性部分であるビニルアルコールユニットのモル比が 32:68 および

44:56 であるのに対して、EVAc では極性部が酢酸ビニルユニットであり、その比が 82:18 および 89:11 であることから理解できる。膜に溶媒が移行することによる薬物透過への影響には2つのことが考えられる。1つは溶媒が膜に溶けることにより膜全体の極性が変化し薬物の膜への分配もしくは膜中での薬物の溶解度が影響される場合である。もう1つは溶媒が膜に溶けることにより、その可塑化作用による膜の粘度の低下と膨潤による高分子鎖間の距離の広がりが生じ、その結果薬物の拡散性が上昇する効果である。高分子中に移行する溶媒の組成がバルクの組成と等しいとは限らないことから膨潤により膜全体の極性がどのように変化するのかわからないので、このどちらの寄与が大きいかわからない。しかし、酢酸ビニル含有率 11mol% の EVAc において NC の溶解性が低い 75V/V%MEK で透過が高いことから、拡散の寄与の方が大きいと推察される。皮膚はケラチンと脂質からなる膜であり、皮膚で観察された現象がこれらの人工膜と完全に同じメカニズムで生じたとは考えにくい。皮膚のケラチンに対する混合溶媒の膨潤効果はケラチンが水に不溶なタンパク質でありその物理化学的性質がまだ十分明らかになっていないため予測しがたい。また、混合溶媒の NC の皮膚透過への影響に関しては脂質に対する効果も考える必要がある。混合溶媒が脂質に溶けることにより脂質の流動性が上昇する効果と脂質が逆に基剤に溶け出て皮膚が多孔性になる効果が考えられる。後者の効果が主であるならば、in vivo で適用した場合に皮膚刺激や皮膚の損傷が生じる可能性があり観察された高い透過は好ましくないものかもしれない。薬物の皮膚透過に及ぼす溶媒の影響、特にケラチンおよび脂質のどちらにどのような影響を与えているかを解明することは高い薬物透過が得られかつ皮膚に対して安全な基剤を開発する上で重要であり、今後薬物および溶媒の物理化学的性質とその皮膚中での透過ルートとを関連づけたより詳細な検討が必要であると考えられる。

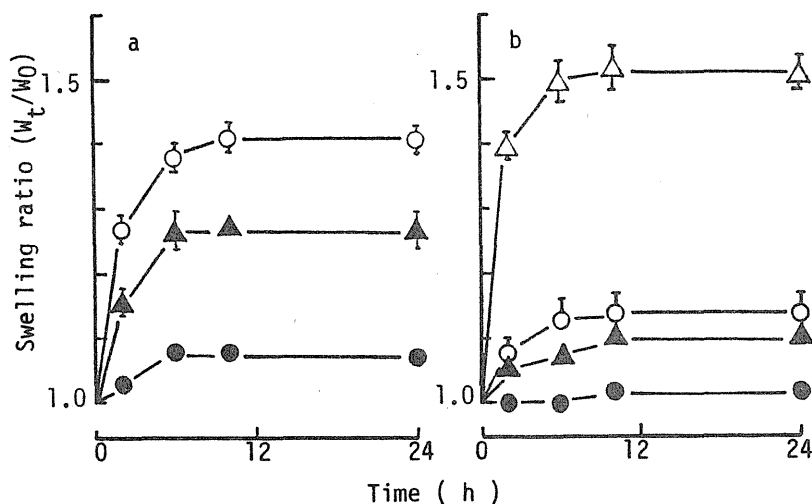


Fig. 17 Time Course of Swelling of EVAc Beads in Water-EtOH-MEK Mixed Solvent System

Vinyl acetate content: a, 18mol%; b, 11mol%  
 ●, MEK 0%; ▲, MEK 25%; ○, MEK 50%; △, MEK 75%  
 Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

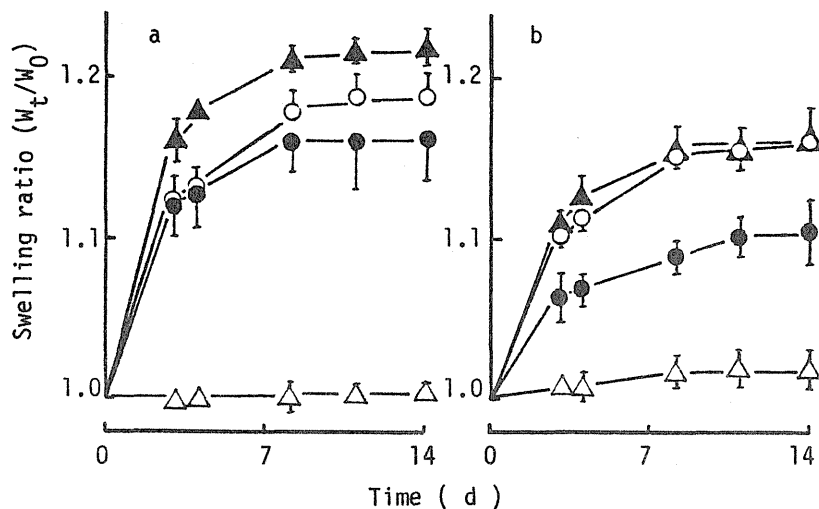


Fig. 18 Time Course of Swelling of EVAL Beads in Water-EtOH-MEK Mixed Solvent System

Vinyl alcohol content: a, 68mol%; b, 56mol%  
 ●, MEK 0%; ▲, MEK 25%; ○, MEK 50%; △, MEK 75%  
 Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

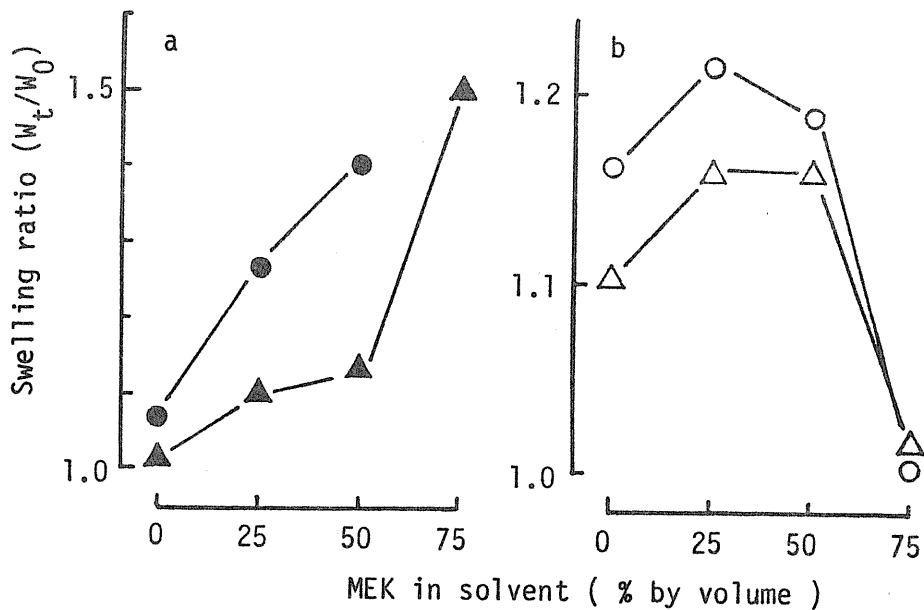


Fig. 19 Relationship between the Swelling of EVAc or EVAI Beads and Solvent Composition of Water-EtOH-MEK Mixed Solvent System

a; EVAc. Vinyl acetate content; ●, 18mol%; ▲, 11mol%  
 b; EVAI. Vinyl alcohol content; ○, 68mol%; △, 56mol%  
 Data are shown as the mean ( $n=3$ ).

## 第2章 NC の皮膚透過に及ぼす経皮吸収促進剤の影響

前章において高い薬物溶解能を示す溶媒で高い薬物の皮膚透過が得られるこ

とが明かとなり，この効果には溶媒の皮膚への移行もしくは溶媒による皮膚成分の抽出が関係することが推察された。したがって基剤として用いる溶媒は毒性がなく皮膚への悪影響が少ないものでなければならない。前章で用いた溶媒のうち，水と EtOH は経皮吸収製剤の基剤として使用前歴がある。しかし MEK は，化粧品に用いられているものの，それが長時間皮膚に適用された場合にはその毒性や皮膚刺激性が問題となるかもしれない。本章では，溶媒中の EtOH と水の比率を増やし MEK を減らすかもしくは違う溶媒を用いた混合溶媒系に基剤を変更し，薬物の皮膚透過をさらに増強するため経皮吸収促進剤<sup>53, 54)</sup>の添加効果を検討した。基剤として作用が緩和な溶媒を選び，少量の吸収促進剤の添加により効率的に皮膚透過を促進することにより，身体に対して悪影響がなく高い皮膚からの吸収が得られる製剤が調製できると考えられる。

Table 3 に種々単独および混合溶媒からの NC の皮膚透過に及ぼす吸収促進剤の影響を示す。NC の適用濃度は 10mg/ml とし，レシーバー溶媒としては，*in vivo* に近い条件を考慮して生理食塩水を用いた。溶媒としては水，EtOH，MEK のほかに経皮吸収の基剤としてよく用いられるプロピレングリコール(PG)を，吸収促進剤としては Azone<sup>55-57)</sup> およびセバシン酸ジエチル(DES)<sup>58)</sup>を，また経皮吸収製剤で溶媒として用いられているが吸収促進剤としての効果も知られているミリスチン酸イソプロピル(IPM)<sup>59)</sup>を用いた。水もしくは PG を基剤として用いた場合 NC の皮膚透過はほとんど見られないのに対し，Azone もしくは IPM の添加により透過が促進され，吸収促進剤の使用が有効であることが示された。しかし PG に Azone と IPM の両方を添加した場合にはそれぞれの単独使用に比べ効果が低かった。水：EtOH = 4：6（容積比）の混合溶媒に容積比 = 4：6：1 になるよう MEK，PG もしくは IPM を添加したところ IPM 添加で高い皮膚透過が得られた。これらの混合溶媒に 3W/V% の Azone を添加した場合の透過は逆に MEK もしくは PG のとき高く，この場合も Azone と



IPM の併用は効果を減少させる結果となった。この原因としては併用により相互の基剤中での安定性が増加し皮膚への移行性が共に減少したことが考えられる<sup>60, 61)</sup>。水-EtOH-PG (4 : 6 : 1) 混合溶媒に 1 W/V% の DES を添加した場合ほとんど効果が得られなかった。

Table 3 Cumulative Amount of NC Permeating through Hairless Rat Skin

Solution	NC permeated ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		n
	2 h	10 h	
water <sup>a</sup>	<0.1	<0.1	1
3%Azone/water <sup>a</sup>	<0.1	21.3 $\pm$ 9.0 <sup>b, d</sup>	3
PG	<0.1	<0.1	1
3%Azone/PG	<0.1	88.6	1
PG:IPM=9:1 <sup>c</sup>	<0.1	28.4	1
3%Azone/PG:IPM=9:1 <sup>c</sup>	<0.1	0.2	1
water:EtOH:MEK=4:6:1 <sup>c</sup>	<0.1	0.5	1
water:EtOH:IPM=4:6:1 <sup>c</sup>	3.1 $\pm$ 2.6 <sup>b</sup>	528.1 $\pm$ 58.3 <sup>b</sup>	3
water:EtOH:PG=4:6:1 <sup>c</sup>	<0.1	<0.1	1
3%Azone/water:EtOH:MEK=4:6:1 <sup>c</sup>	<0.1	441.5 <sup>d</sup>	1
3%Azone/water:EtOH:IPM=4:6:1 <sup>c</sup>	9.7	129.7	1
3%Azone/water:EtOH:PG=4:6:1 <sup>c</sup>	5.7 $\pm$ 3.6 <sup>b</sup>	711.3 $\pm$ 285.8 <sup>b</sup>	3
1%DES/water:EtOH:PG=4:6:1 <sup>c</sup>	<0.1	1.5	1

<sup>a</sup>suspension at 10 mg/ml; <sup>b</sup>mean $\pm$ S.D.; <sup>c</sup>volume ratio; <sup>d</sup>determined in this cast at 8 h.

EtOH-水-PG (6 : 4 : 1) 混合溶媒に促進剤として Azone を添加した系が基剤として有望であると考え、この混合溶媒にヒドロキシプロピルセルロース (HPC-M) を 3 W/V% 添加したゲルを用い NC の皮膚透過に及ぼす Azone の添加濃度の影響を検討した。その結果を Figure 20 に示す。Azone 添加濃度が 0.3 W/V % のときその効果は低かったが、1 W/V % と 3 W/V % ではその効果は変わらず、24 時間までの透過量で比較して 0.3 W/V % の場合の 5 倍以上の高い透過促進効果が観察された。Azone はその必要量が皮膚に移行することにより皮膚の性質を変え薬物の透過性を促進すると考えられており<sup>56, 57)</sup>、本実験系では 1 W/V % で必要十分量の Azone が皮膚に移行し効果を発揮したものと考えられる。

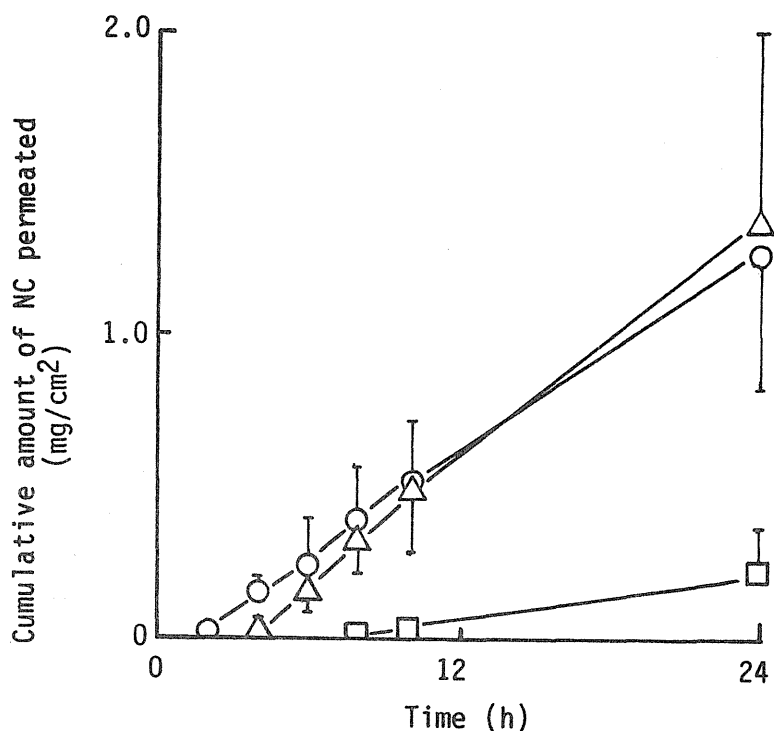


Fig. 20 Effect of Azone on the Permeation of NC through Hairless Rat Skin from EtOH:Water:PG Mixed System

○, 3% Azone; △, 1% Azone; □, 0.3% Azone

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

### 第3章 放出制御膜を有する製剤の調製

本章においては，前章で高い NC 皮膚透過が 1 W/V% Azone を含有する水-EtOH-MEK (4 : 6 : 1) 混合溶媒において得られたことから，この溶媒系を基剤とし薬物の放出を制御する膜を有する製剤の調製を試みた。

Azone の経皮吸収促進作用は Azone が皮膚に移行してその性質を変えることにより生じるので，本実験に用いる膜には必要とされる薬物の皮膚吸収促進効果を得るのに十分な Azone 放出性が必要である．そこで放出制御膜の候補として EVAL 膜，EVAc 膜およびポリヒドロキシエチルメタクリレート (PHEMA)<sup>62, 63)</sup> 膜を用い，Azone の放出性を比較した．その結果を Table 4 に示す．EVAc および EVAL 膜からの Azone の放出性が低かったのに対し，PHEMA 膜からの放出は高かった．これは EVAc や EVAL に比べ PHEMA が膨潤性の高いゲル状の膜であることから，EVAc や EVAL に比べ膜への Azone の移行量が多く，物質の拡散性も高いことによると考えられる．そこで以後の検討には PHEMA 膜を用いた。

Table 4 Release of Azone from EVAc, EVAL or PHEMA membrane

membrane	Thickness ( $\mu\text{m}$ )	Azone released ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	
		2 h	10 h
EVAc (vinyl acetate 18 mol%)	250	<1	<1
EVAL (vinyl alcohol 68 mol%)	20	<1	2.3 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>
PHEMA	400	2.9 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>	44.1 $\pm$ 24.9 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> mean $\pm$ S. D.

1%Azone/EtOH-水-MEK からの NC の PHEMA 膜透過を Figure 21 に示す。PHEMA 膜は 10mg/ml の NC を含む溶媒で予め膨潤させたものを用いた。薬物の透過速度はわずかな初期バーストの後ほぼ一定しており、この値が膜を用いない場合のこの溶媒系からのラット皮膚透過速度と同程度であることからこの PHEMA 膜を用いることで第2編で調製した製剤と同様な放出制御機能が期待できる。

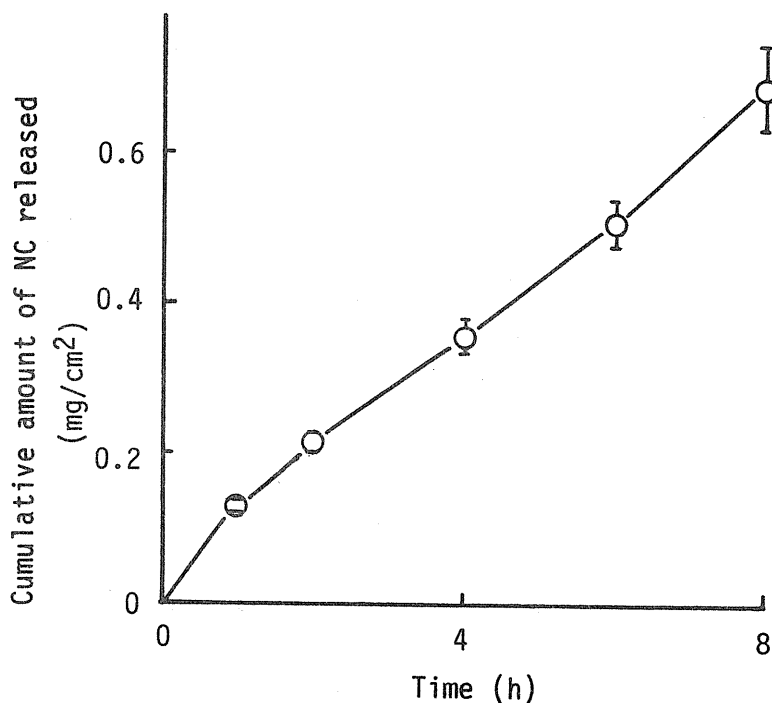


Fig. 21 Permeation of NC through PHEMA membrane

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

これらの結果をもとに調製した製剤の概要を Figure 22 に示す。薬物貯蔵層は 1 W/V%Azone/水-EtOH-MEK に 3 W/V% の ヒドロキシプロピルセルロース-M (HPC-M) を添加して調製したゲル 1.2g であり NC を 200mg 含有している。放出制御膜には薬物の放出のラグタイムを少なくするため 10mg/ml の NC を含んだ混合溶媒中で 14時間膨潤した PHEMA 膜を用いた。その放出面積は  $4.9\text{cm}^2$  である。促進剤の作用への粘着剤の影響および促進剤による粘着能への影響の両方を考慮し、粘着剤は適用部位の周囲に用いた。本編の実験では製剤の使用は調製直後とし、保存の影響は検討しなかった。

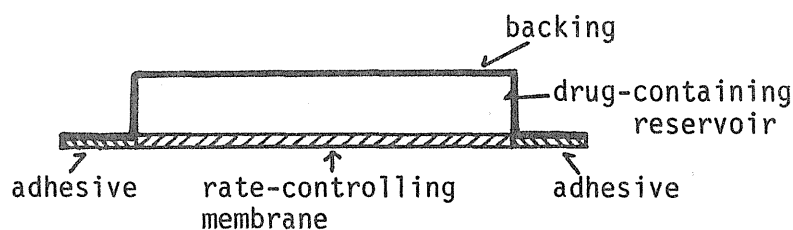


Fig. 22 Membrane Permeation-Controlled Transdermal System of NC

調製した製剤を薬物を含まない促進剤溶液で3時間前処理したラット腹部皮膚に適用した後の血漿中NC濃度を Figure 23 に示す。本製剤には前編での製剤と同様の機能が期待されることから角質層を取り除いた損傷皮膚への投与も行い正常皮膚の場合と比較した。膜の効果を確認するための比較として用いた同じ基剤からなり膜を有しない製剤においては、損傷皮膚に適用した場合に正常皮膚に比較して高い血漿中薬物濃度が観察された。一方、調製した膜制御型製剤では、血漿中薬物濃度が皮膚角質層の有無にほとんど影響を受けず、膜の薬物放出制御の機能が示された。しかし、膜を有しない製剤を適用した場合での血漿中薬物濃度には、5時間後の値で正常皮膚と損傷皮膚の間に有意差があるものの、前編の ISDN での正常皮膚と損傷皮膚での血漿中薬物濃度の違いに比べればその差は僅かであった。このことは促進剤の使用により角質層透過過程の抵抗が減少し、全吸収過程に及ぼす角質層透過過程の影響が非常に少なくなったことによるものと考えられる。このような状況では皮膚角質層の状態の変化による薬物吸収の変動はわずかであり、さほど重要な問題にはならないかもしれない。したがって極度な透過促進状態での吸収を膜を用いて制御する試みは効果的なアプローチとはいえず、吸収促進剤と放出制御膜を併せもつ製剤を設計する上ではこの点に関し十分考慮する必要があると考えられる。

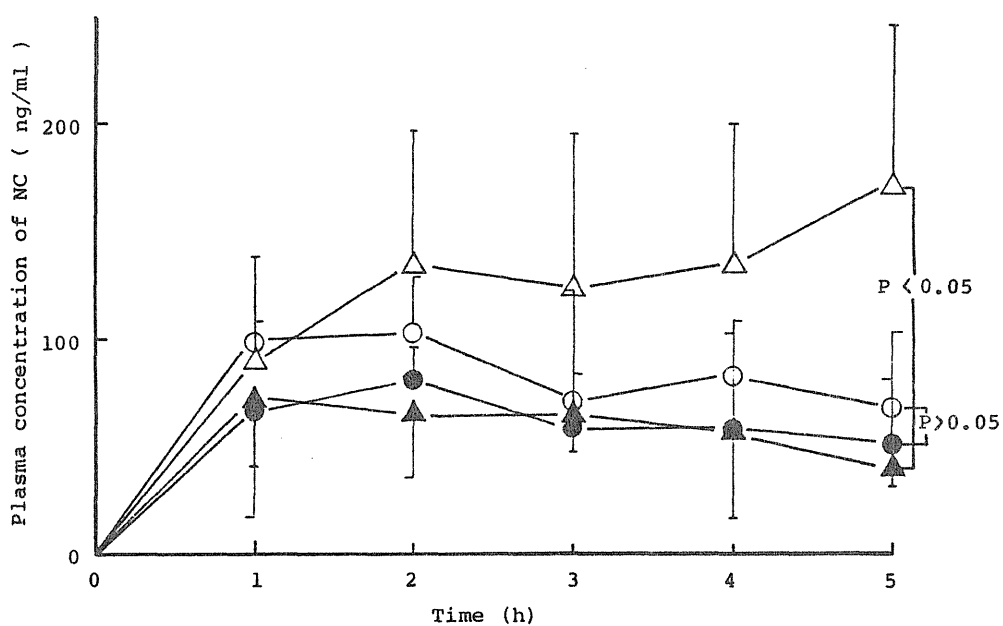


Fig. 23 Plasma Concentration of NC after Application of TDS of NC  
 with membrane: ●, intact skin; ○, damaged skin  
 without membrane: ▲, intact skin; △, damaged skin  
 Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

## 第4章 本編のまとめ

本編では、モデル薬物として皮膚から難吸収性のNCを用い、薬物の経皮吸収を促進させる作用と薬物透過を放出により制御する2つの機能を併せもつ製剤に関し基礎的検討を行った。その結果の要約を以下に示す。

NCの水-EtOH-MEK 混合溶媒への溶解度にはコソルベンシーが観察され、その最大の溶解度を示す組成において皮膚透過速度も最大であった。同様の効果は人工膜においても確認され、皮膚の薬物透過性に対する溶媒の影響を十分考慮した基剤の選択が必要であることが示唆された。

NCの皮膚透過は経皮吸収促進剤である Azone および IPM の添加で増大したが、両者の併用した場合その効果は減少し、吸収促進剤の有用性と処方設定の重要性が示唆された。水-EtOH-PG (4 : 6 : 1) 混合溶媒に1 W/V% の Azone を添加した系が高いNC皮膚透過性を示し、NCの高い吸収が得られる基剤として有望であることが示された。

膜制御型製剤は放出制御膜として Azone の放出性が高かった PHEMA 膜を用い、薬物貯蔵層に NC を 200mg 含有する1 W/V% Azone/水-EtOH-PG (4 : 6 : 1) を用いて調製した。調製した製剤をラットに適用した結果、角質層を取り除いた損傷皮膚に適用した場合でも吸収の変動が少なく、第1編で述べた a-2 の場合に対応する膜の機能が確認できた。しかし損傷皮膚に適用した場合の吸収の変動は膜のない製剤でも前編の ISDN の場合と比較して小さく、これは促進剤により角質層の透過抵抗が減少したことによると考えられる。吸収促進剤により角質層の透過抵抗が全体の透過抵抗と比較して無視できるほど小さくなるまで吸収を促進した状態では角質層の有無による皮膚透過性の変動が起こりにくくなると考えられる。したがって透過促進能と制御能を併せもつ製剤を設計する上ではこのことを十分考慮する必要があると考えられる。吸収促進



剤を用いた場合でも角質層の透過抵抗が全体の透過抵抗に対し大きな比重を占めるような緩和な吸収促進状態では、促進剤の効果のバラツキや角質層の状態の違いによる薬物吸収の変動が生じる可能性があり、治療域が狭く副作用の強いような薬物では放出の制御が必要となるケースも十分考えられる。

#### 第4編 ジドブジン (AZT) の経皮吸収型製剤への放出制御膜の応用<sup>64, 65)</sup>

ジドブジン (アジドチミジン, AZT)<sup>66-69)</sup> は化学療法剤として最初に臨床応用が試みられその効果が確認されたエイズ治療薬であり, その作用機作はレトロウイルス特有の逆転写酵素の阻害であると考えられている. しかしエイズ患者に対するその治療成績は現在まだ満足できるものではない. AZT はその作用機作から血液中濃度を長時間維持することで高い効果が得られる時間依存性薬物であると考えられ, 皮膚から持続的に吸収させることにより治療効果の改善が期待できる. その化学構造を Figure 24 に示す.

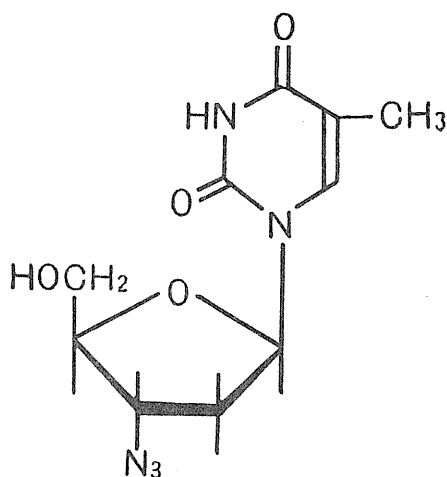


Fig. 24 Chemical Structure of AZT

AZTの経皮吸収型製剤には, この薬物および疾患の特徴から以下に示す2つの製剤特性が期待される. 1つは, 主薬が適用後速やかに吸収され, 薬効発現に

要する時間が短いことである。このことはこの薬物での治療が長期にわたることから重要である。主薬の吸収が定常状態に達するのに要する時間は吸収促進剤を用いた時にその促進効果が最大になるのに時間を要するため長くなる場合が多い。この促進剤の作用発現の遅れに起因する主薬吸収の遅れは、製剤を同じ部位に連続的に適用することにより2回目投与から回避できる。しかしこの適用法は治療が長期にわたる場合には皮膚にダメージの蓄積が生じる可能性から好ましくなく、適用毎に違う部位に適用して速やかに有効な吸収が得られることが安全な治療上重要であると考えられる。もう1つは、この薬物の作用が時間依存的であると考えられることから血漿中薬物濃度を可能な限り長時間持続させる機能である。本編ではこの2つの機能を併せもつ AZT の経皮吸収型製剤設計への放出制御膜の応用に関して検討した。

## 第1章 吸収に遅れない基剤の検討

ラットでの AZT の吸収性とそれに及ぼす促進剤の効果を予備的に検討した結果を Table 5 に示す。その結果、AZT のラットでの経皮吸収は促進剤を用いない場合にはほとんど得られないこと、吸収の促進にはオレイン酸が有効であるがその作用発現には長い時間（8時間以上）を要すること、適用部位を薬物を含まない促進剤溶液で前もって処理することにより薬物適用直後から高い透過が得られることが明かとなった。そこで高い主薬の透過速度が得られ、しかもその速度に到達するのに要する時間が短い基剤を検索する目的で *in vitro* で検討を行った。溶媒および促進剤の選択は以下に示す考えに基づき行った。促進剤の作用の遅れは、その皮膚への移行速度が遅いことが原因であると考えられている<sup>57)</sup>。したがって条件を満たす基剤を調製するためには、薬物と促進剤の両方の皮膚移行性を高める必要がある。高い皮膚移行性を確保するには、基

剤中でそれぞれが高い活量を示すように溶媒を選択することが重要であると考えられる<sup>70-72)</sup>。また促進剤分子量は拡散性を考慮すると小さい方が好ましいかもしれない。AZT は親水性薬物であるので、これらのことをまとめると、促進剤としては分子量が低く親水性の物質を、溶媒としては親油性の物質を基剤を構成する成分として用いることが上記の条件を満たすのに有望であろうと推察される。そこで溶媒としては代表的な油性の基剤である IPM を、吸収促進剤としては両親媒性で水に混和するN-メチル-2-ピロリドン(MP)<sup>58)</sup>を用い、この混合系からの AZT のラット皮膚透過性を測定した。

Table 5 Plasma Concentration of AZT after Percutaneous Applications of AZT

	Plasma concentration of AZT ( $\mu$ M)							
	Time (h)							
vehicle	0.5	1	2	4	6	8	23	24
water	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10%oleic acid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.1 $\pm 1.4$	1.4 $\pm 1.5$
10%oleic acid								
in pretreated	0.2	0.6	0.7	1.5	1.5	1.5	-	-
rat with 10%	$\pm 0.2$	$\pm 0.4$	$\pm 0.6$	$\pm 1.2$	$\pm 0.7$	$\pm 0.3$		
oleic acid								

n.d., not detected ( $<0.1\mu$ M). Data are the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

Figure 25 に AZT/MP/IPM 系からの AZT のラット摘出皮膚透過に及ぼす MP 初濃度の影響を示す。AZT の初濃度は 5 mg/ml とした。MP と IPM は他の成分が存在しない条件では自由混和するが、AZT 5 mg/ml における各系の状態は、溶媒の組成が 5 % (W/W) MP では AZT が懸濁、10 % (W/W) MP では AZT は溶解しているが液相が分離して乳濁、20 % (W/W) MP 以上で均一であり、AZT の存在が両溶媒の混和性に影響を及ぼすことが明らかになった。透過実験の結果、MP を添加しない IPM 懸濁液からの AZT の皮膚透過は低いのに対し、MP の添加により透過は増大し、特に 20 % (W/W) および 30 % (W/W) MP からの初期の透過は速くほとんどラグタイムがないことが示された。このことから AZT/MP/IPM 系が当初の考えの通り吸収の遅れが少なく高い吸収が得られる基剤として有望であると考えられる。しかし、初期に高い透過を示す MP 20 % (W/W) 以上の基剤からの AZT の透過速度は時間の経過と共に減少しており、この減少は基剤中の薬物の透過による減少のみでは説明できなかった。そこでこの現象には基剤中の MP の透過による減少も関与していると考え、促進剤である MP の皮膚透過も測定した<sup>73)</sup>。その結果を Figure 26 に示す。MP の皮膚透過にはラグタイムがほとんどなく、MP の皮膚透過性は非常に高いことが示された。AZT の透過と MP の透過の関係を明確にする目的で、AZT の見かけの透過係数と MP の透過速度との比 (R) を計算し時間に対してプロットした (Fig. 27)<sup>74, 75)</sup>。AZT の見かけの透過係数は AZT の皮膚内に存在する量を見出し皮膚透過量から基剤中濃度を逆算し求めた。また MP の透過速度は単位面積あたりの体積流として求めた。したがって、AZT の見かけの透過係数と MP の透過速度は共に “距離/時間” の次元を有しており、R は無次元である。R の値は 30 % (W/W) MP では時間の経過に対してほぼ一定しており、AZT の透過が MP の透過に依存していることが示された。しかし 5 % (W/W) や 10 % (W/W) の MP では、R 値が時間の経過に伴って増加し、1 を越える値を示した。特に 5 % (W/W) MP からの AZT の 8 時間以後

の透過は、Figure 25 に示したように、薬物が基剤中で減少しているにもかかわらず高い。このことから、この系からの AZT の皮膚透過には2つの機構を考える必要があることが示唆される。1つは MP の透過に依存する透過であり、もう1つは MP の透過には無関係な長いラグタイムを示す透過である。後者の機構は皮膚への溶解拡散であると予想され、AZT の皮膚への分配が高い MP が低濃度の基剤において顕著に現れたものと推察される<sup>71)</sup>。

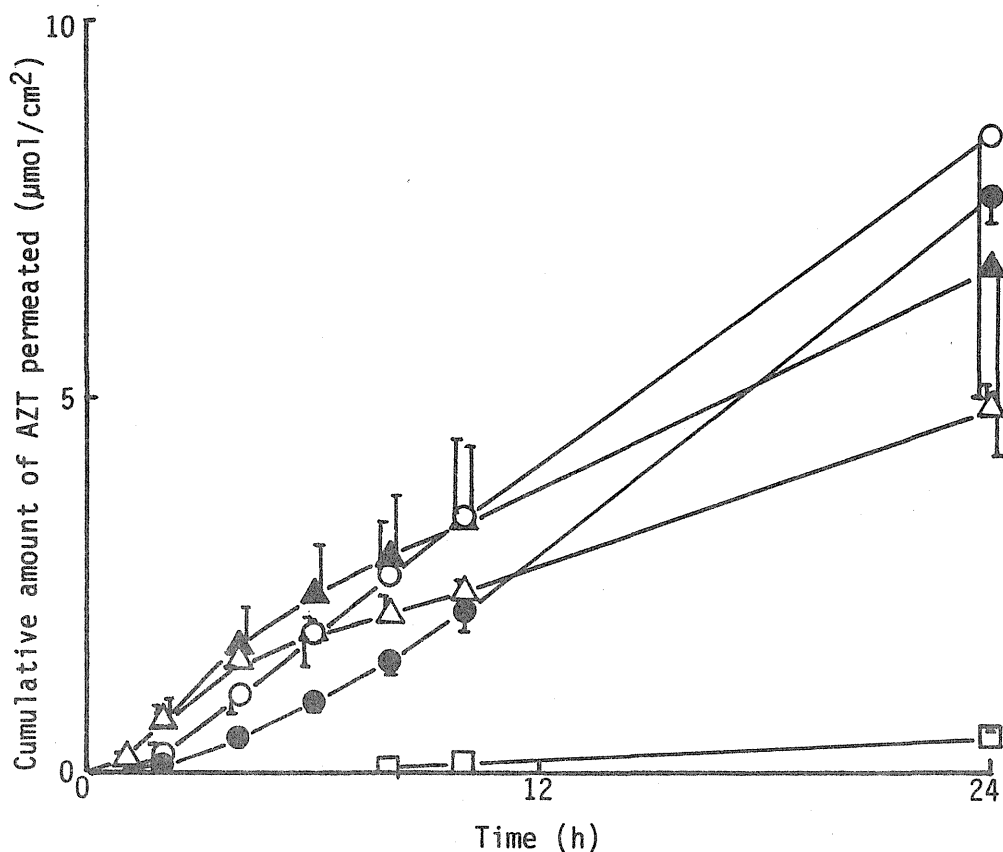


Fig. 25 Effect of MP on the Permeation of AZT from MP/IPM System through Excised Rat Skin

□, MP 0%; ●, MP 5%; ○, MP 10%; ▲, MP 20%; △, MP 30%

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

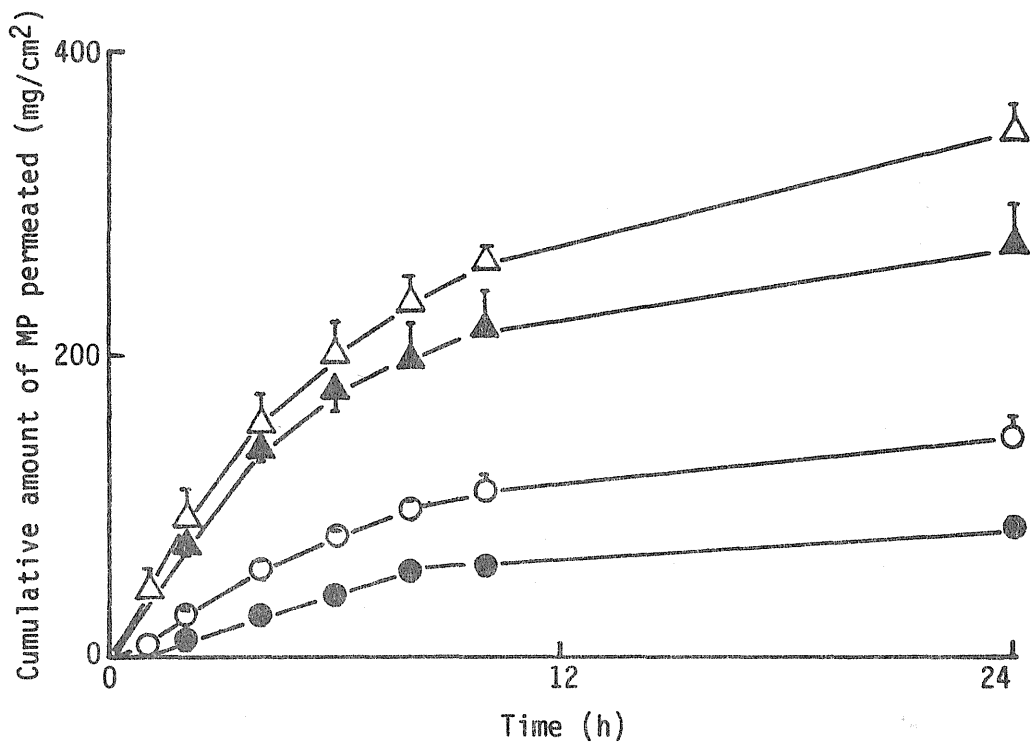


Fig. 26 Permeation of MP from AZT/MP/IPM System through Rat Skin

●, MP 5%; ○, MP 10%; ▲, MP 20%; △, MP 30%

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

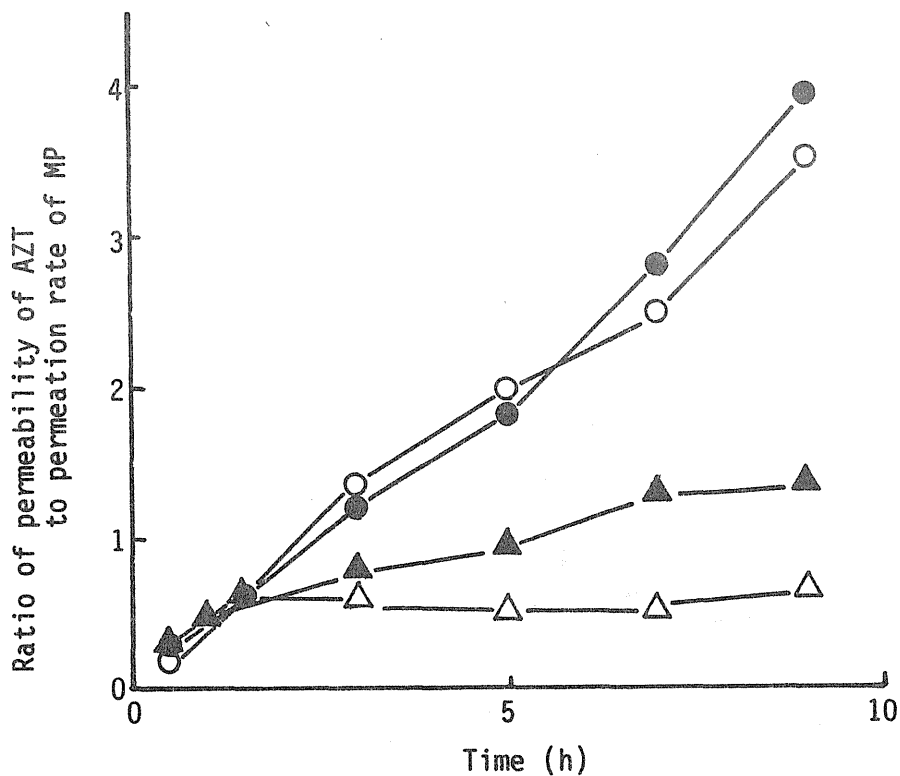


Fig. 27 Time Course of Ratio of Permeability of AZT to Permeation Rate of MP

●, MP 5%; ○, MP 10%; ▲, MP 20%; △, MP 30%

Figure 28 には AZT/MP/IPM 系からの AZT の皮膚透過における AZT 初濃度の影響を示す。実験は 20%(W/W)MP を用い 3 mg/ml から 18mg/ml の範囲で行った。AZTの濃度が 12mg/ml 以下では系は均一であったが、18mg/ml では2つの液相に分離した。Figure 28b には4時間までの累積透過量と AZT 初濃度との関係を示した。AZT 5mg/ml までは透過量と濃度との間に比例関係が見られるが、5 mg/ml 以上では濃度上昇による透過量の増加が少なくなった。これはこ



の濃度域においては基剤中の薬物活量はその濃度に比例しないことによると考えられ、AZT が高濃度において系が2相に分離することとも関係するかもしれない。ここで用いたような主薬と2種の溶媒からなる3成分系では、主薬と溶媒からなる単純な2成分系と異なり薬物の濃度と薬物皮膚透過速度の関係が複雑であり、皮膚適用時の薬物濃度の設定は効果的な吸収を得るために慎重に行う必要があることが示唆された。

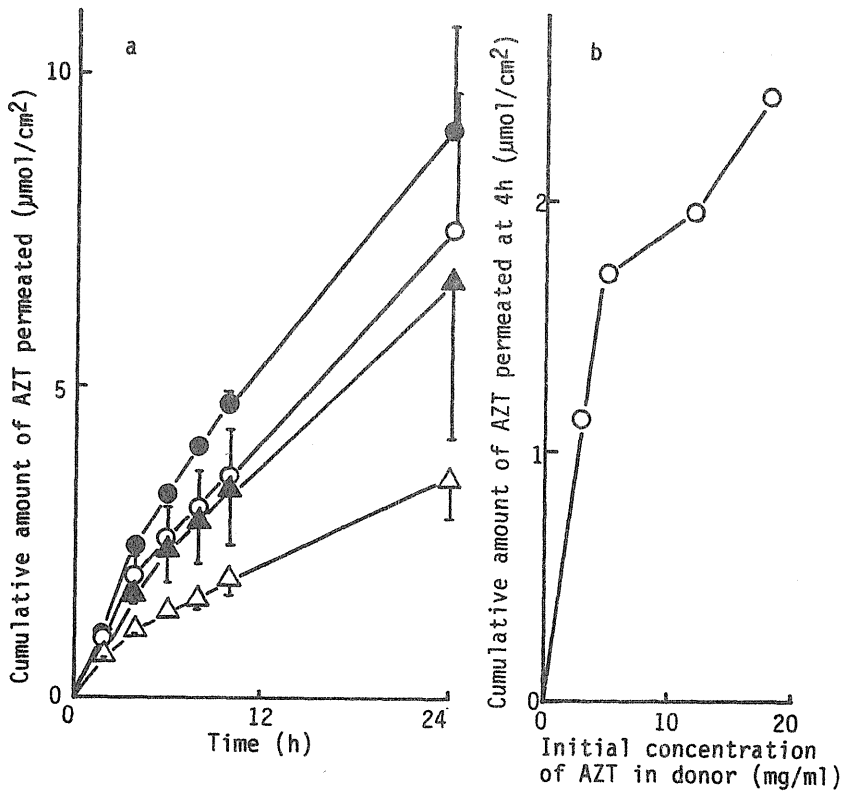


Fig. 28 Effect of Initial Concentration of AZT on the Permeation of AZT from AZT/MP/IPM System through Rat Skin

a:  $\Delta$ , 3mg/ml;  $\blacktriangle$ , 5mg/ml;  $\circ$ , 12mg/ml;  $\bullet$ , 18mg/ml

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

## 第2章 AZT のラットでの in vivo 吸収性と膜による透過の制御

基剤として 20% (W/W) MP 含有 IPM を選び、適用面積  $3.1\text{cm}^2$  , 溶液の適用量  $50\mu\text{l}$  / ラット 200g でラット腹部皮膚に適用した後の血漿中 AZT 濃度を Figure 29 に示す. AZT の初濃度が  $12\text{mg/ml}$  および  $48\text{mg/ml}$  の場合 ( $3\text{mg/kg}$  および  $12\text{mg/kg}$  に対応), 血漿中 AZT 濃度は適用後 30分で検出され, この AZT/MP/IPM 混合溶媒系を用いることで吸収の遅れの少ない製剤の調製が可能であることが示された. しかし血漿中濃度の持続時間はどちらの場合も短く, 2時間 で  $C_{\text{max}}$  を示した後, 血漿中 AZT 濃度は急激に低下した. この原因を解明するため,  $12\text{mg/ml}$  で適用した製剤を 10時間後に剃し, 製剤中に残存している AZT, MP および IPM を定量した. 10時間後の基剤中に AZT は適用時の 34% (W/W) 残存していたのに対して MP は検出限界以下 (適用時の 1% (W/W) 以下) であった. IPM は適用時の 59% (W/W) が残存していた. この結果は AZT の血漿中濃度の減少が薬物が基剤中で減少したことにより生じたのではなく, 促進剤である MP が枯渇したことによることを示している. したがって血漿中濃度が長時間持続する製剤では MP の減少を防ぐことが必要である. 基剤成分の濃度の減少を防ぐには用いる基剤の量を増やすことが最も簡便な方法であると思われる. Figure 30 に溶液の適用量を  $200\mu\text{l}$  に増やした場合の結果を示す. 薬物投与量を Figure 29 での低用量時と同じ  $3\text{mg/kg}$  とし, 溶液の適用量を  $200\mu\text{l}$  とした場合の血漿中 AZT 濃度は基剤中薬物濃度が低いため低く, MP 量を増やした効果が得られなかった. 一方基剤中薬物濃度を下げずに  $12\text{mg/ml}$  とし, 溶液の適用量を  $200\mu\text{l}$  にした場合には高く持続した血漿中濃度が得られた. しかしこの場合は投与量が4倍になることから, より効率的に血漿中 AZT 濃度の持続が得られる解決法が望まれる.

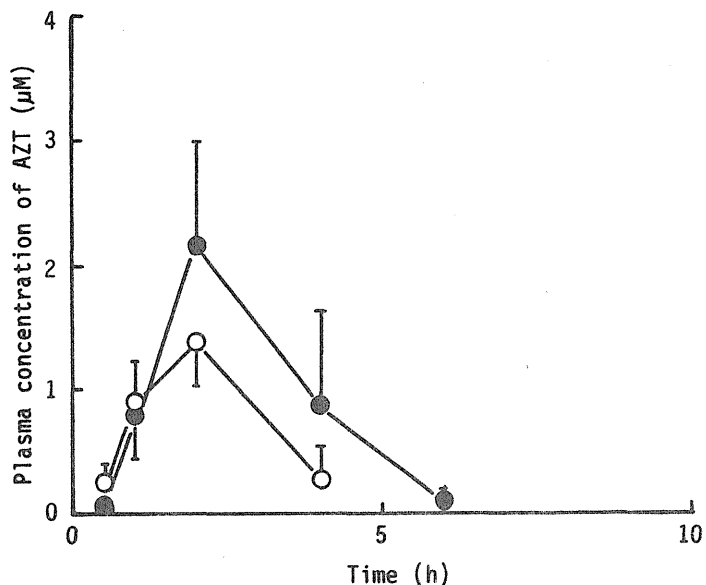


Fig. 29 Plasma Concentration of AZT after Application of AZT/MP/IPM System

○, (12mg/ml)x50 μl/200g, rat; ●, (48mg/ml)x50 μl/200g, rat  
Data are shown as the mean ± S.D. (n=3).

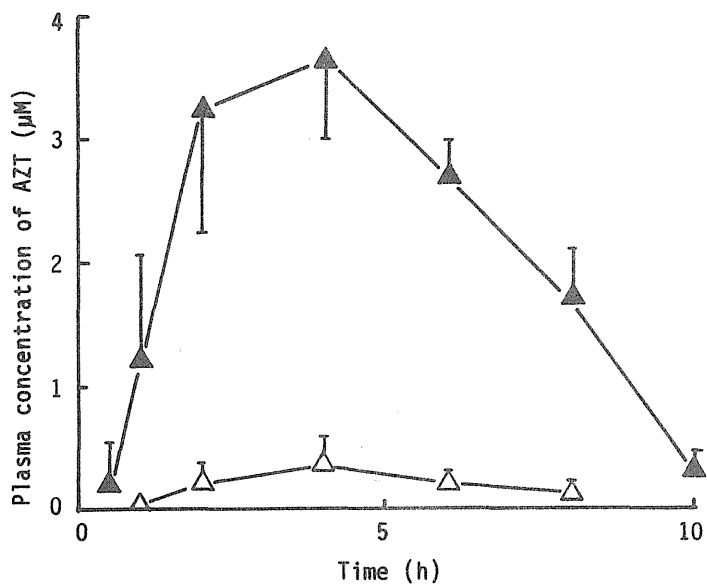


Fig. 30 Plasma Concentration of AZT after Application of AZT/MP/IPM System

△, (3mg/ml)x200 μl; ▲, (12mg/ml)x200 μl  
Data are shown as the mean ± S.D. (n=3).

そこで著者はこの問題を膜を用いることで解決する方法に関し検討を試みた。そして膜を用いて MP の減少を防ぐシステムとして Figure 31 に示す製剤を考案した<sup>76, 77)</sup>。これは、第 1 編で述べた放出制御の機能が必要となるケースのうち、吸収促進剤の放出制御が必要である b-1 の場合に対応するものである。皮膚に最も近い第 1 層は AZT/MP/IPM 混合系  $50\mu\text{l}$  からなり、第 2 層は放出制御膜、第 3 層は促進剤である MP を含んでいる。したがって膜使用は第 1 層への MP の一定速度での供給を目的としており、薬物は膜を通らず直接皮膚に移行可能である。この構造は膜を用いることでしばしば問題となる薬物吸収のラグタイムの遅延を防ぎ得る点で有用であると予想される。3つの層は保存時には相互の物質の移動を防ぐため分離しておき、皮膚適用時に3つを併せて1つの製剤とするシステムを採用した。

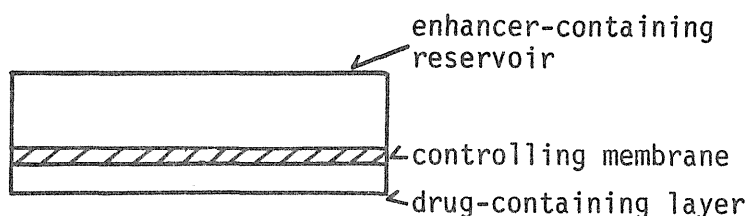


Fig. 31 Membrane Controlled AZT/MP/IPM System

この製剤に用いる膜に期待される特性として2つのことが考えられる。すなわち、MP の透過速度が適当であることと、基剤中の AZT の濃度を減少させないため AZT に対する透過性が低いことである。この条件を満たす膜を検索するために、まず 100%MP からの MP の膜透過性を多孔性ポリプロピレン膜（ジェラガード2400,  $25\mu\text{m}$ ）、ポリエチレン膜（ $40\mu\text{m}$ ）およびEVAc膜（P1405,  $60\mu\text{m}$ ）で測定した。レシーバー溶媒としては IPM を用いた。その結果、多孔性ポリプロピレン膜は高い透過を、ポリエチレン膜は低い透過を、EVAc 膜はその中間の透過をそれぞれ示した(Fig. 32)。MP の理想的な供給速度は現時点では不明であるが、in vitro の実験で高い皮膚透過を示した系での MP の皮膚透過速度と実現可能な促進剤貯蔵層（第3層）の容積を考慮して膜透過速度を設定するのが妥当であると考えた。ここで用いたEVAc膜は、10時間までの MP 透過量が約  $100\text{mg}/\text{cm}^2$  であった。この値は 10%(W/W)MP からの MP 皮膚透過量とほぼ等しく、また  $100\text{mg}/\text{cm}^2$  の MP を含む促進剤貯蔵層により単純計算で 10時間の MP 供給が可能であることから、この製剤に用いる膜としてこの EVAc 膜が有望である。そこで次に 20%(W/W) MP を含む AZT/MP/IPM 系からの AZT および IPM の EVAc 膜透過性を測定した。その結果を Figure 33 に示す。IPM の透過速度が MP の透過速度と近く約  $85\text{mg}/\text{cm}^2$  であることは、IPM の第1層から第3層への透過が生じることから、用いる膜の性質として好ましくないとと思われる。しかし、AZT の透過性が4時間までの透過量で皮膚の  $1/8$  以下で低く、上記の2つの条件には適合することから、本実験ではこの EVAc 膜を MP の制御膜として用いることとした。

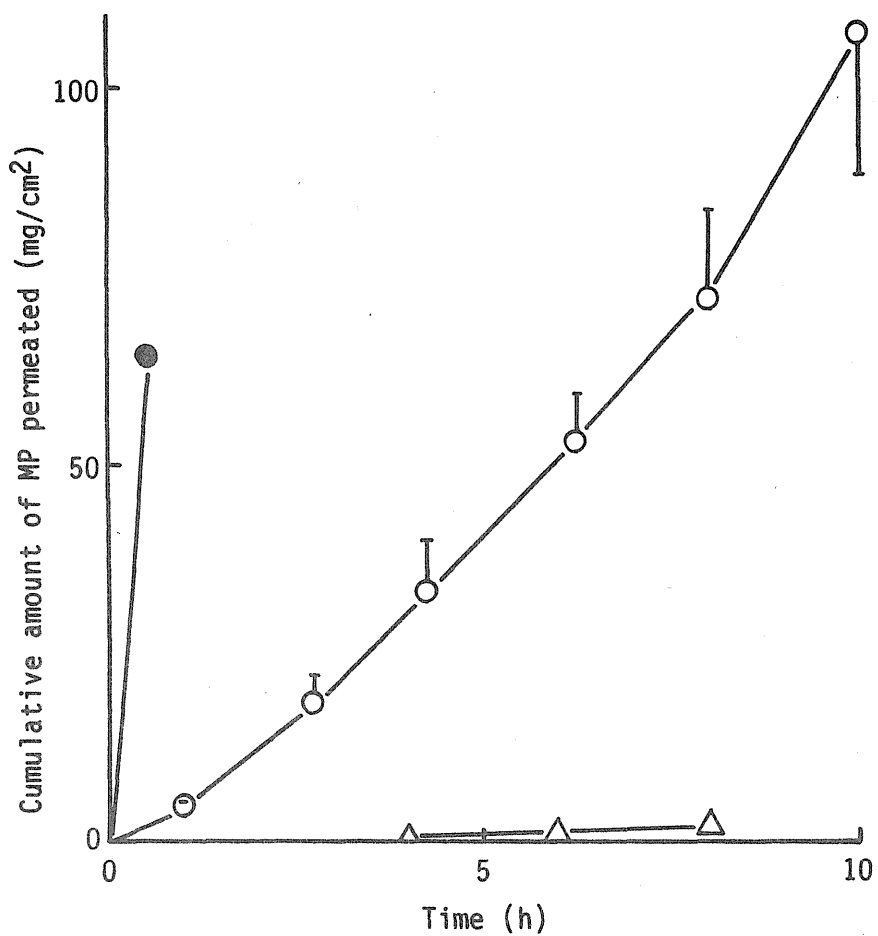


Fig. 32 Permeation of MP through Polypropylene, Polyethylene or EVAc Membrane

●, polypropylene,  $n=1$ ; △, polyethylene,  $n=1$ ;

○, EVAc,  $n=3$ , mean  $\pm$  S.D.

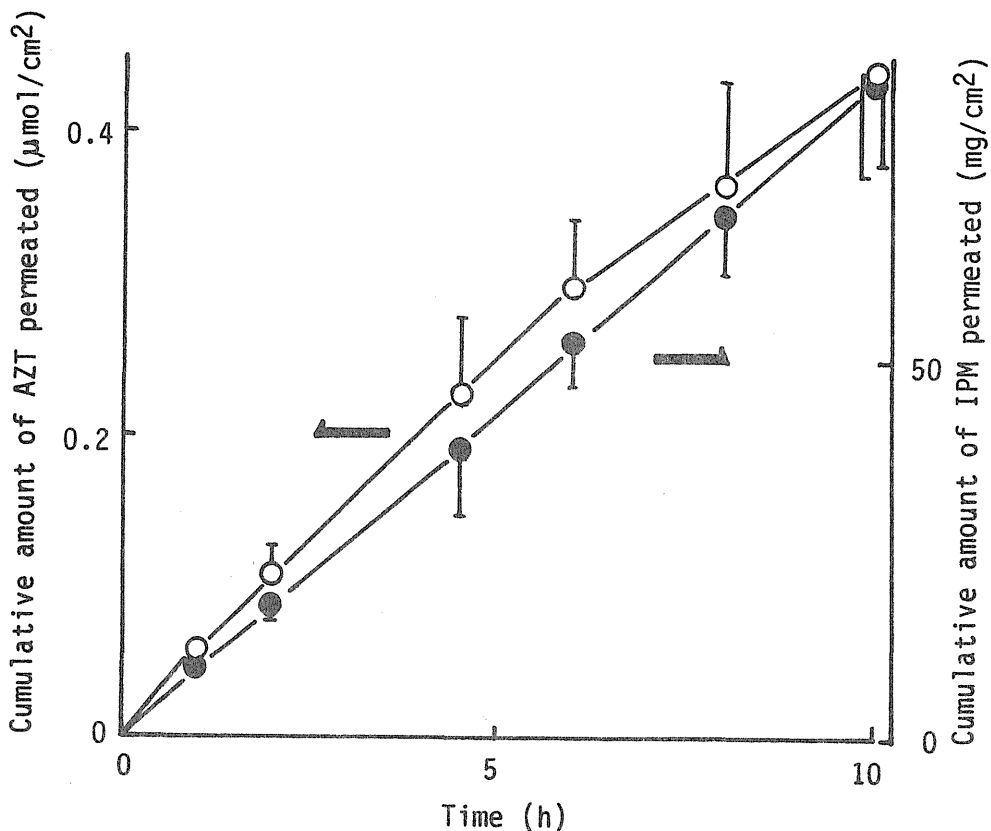


Fig. 33 Permeation of AZT and IPM from AZT/MP/IPM System through EVAc Membrane

○, AZT; ●, IPM

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

第1層がAZTを12mg/ml, MPを20%(W/W)含有するAZT/MP/IPM系50 $\mu$ lからなり, 第2層に EVAc 膜を, 第3層に MP200 $\mu$ l を用いて調製した面積 3.1cm<sup>2</sup> の経皮吸収型製剤をラット腹部に適用した後の血漿中AZT濃度を Figure 34 に示す. 膜および MP 貯蔵層をもたない AZT/MP/IPM 系での適用時に比べて血漿中 AZT

濃度は明らかに持続しており，本システムの有用性が示された．放出制御膜は薬物の放出ばかりでなく吸収促進剤の放出や基剤中含有量を調節するためにも応用可能であり，血漿中薬物濃度時間プロファイルの改善に有効であることが示唆された．

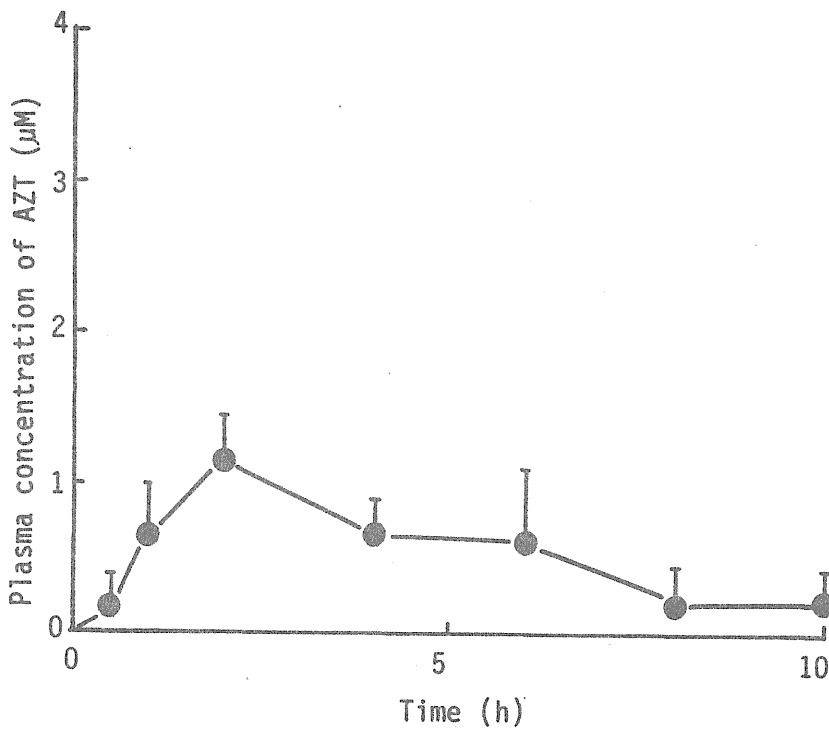


Fig. 34 Plasma Concentration of AZT after Application of Membrane Controlled AZT/MP/IPM System  
Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).



### 第3章 損傷皮膚におけるAZTの経皮吸収

エイズの代表的な症状として上半身の皮膚に多く生じるカポジ肉腫が知られている。このカポジ肉腫の発生により皮膚の薬物透過性がどの様に変化するかは現在不明であるが、透過性が上昇するのであれば主薬もしくは促進剤が透過により枯渇して有効血中濃度の持続時間が短縮することが、また透過性が低下するのであれば製剤を適用可能な部位が正常部位に限定される結果同じ部位への適用を余儀なくされ長期の治療により皮膚にダメージが生じることがそれぞれ問題となる可能性がある。そこで本章では AZT/MP/IPM 系からの損傷皮膚における AZT の吸収性を測定し薬物吸収への皮膚状態の影響を検討した。損傷皮膚としては本研究でこれまで示してきたと同様に角質層を完全に取り除いた重度の損傷皮膚と角質層の除去が完全でない軽度の損傷皮膚を用いた。AZT12 mg/ml, MP20%(W/W)を含有する AZT/MP/IPM 系 50 $\mu$ lをラット損傷皮膚に適用した後の血漿中AZT濃度を Figure 35 に示す。重度と軽度の両方の損傷皮膚において血漿中濃度が6時間程度しか持続しないことが示された。重度の損傷皮膚においては、AZT 適用濃度を 48mg/ml とした場合血漿中濃度の持続が得られることから、基剤中の AZT の残存量が血漿中濃度の持続時間を決定する要因であると考えられる。一方、軽度の損傷皮膚においては、適用後 10時間後の基剤中には 29.2%の AZT が残存しており MP は検出限界以下だったことから、適用する薬物量を増やすことでは血漿中濃度の持続が得られず、血漿中薬物濃度の持続時間を決定する要因は、皮膚の損傷によりAZTの透過性は正常皮膚と比較して増加しているにも関わらず、正常皮膚と同様MPの残存量であることが示唆された。実際の治療においてどの程度の皮膚透過性の変化が生じ、薬物の動態にどのような影響が生じるかは明かではない。しかし完全に角質層が剝離した状態での適用は考えにくく、多くの場合第2章で示した MP の透過を制御する

システムにおいて血漿中薬物濃度の持続化が達成できると考えられる。

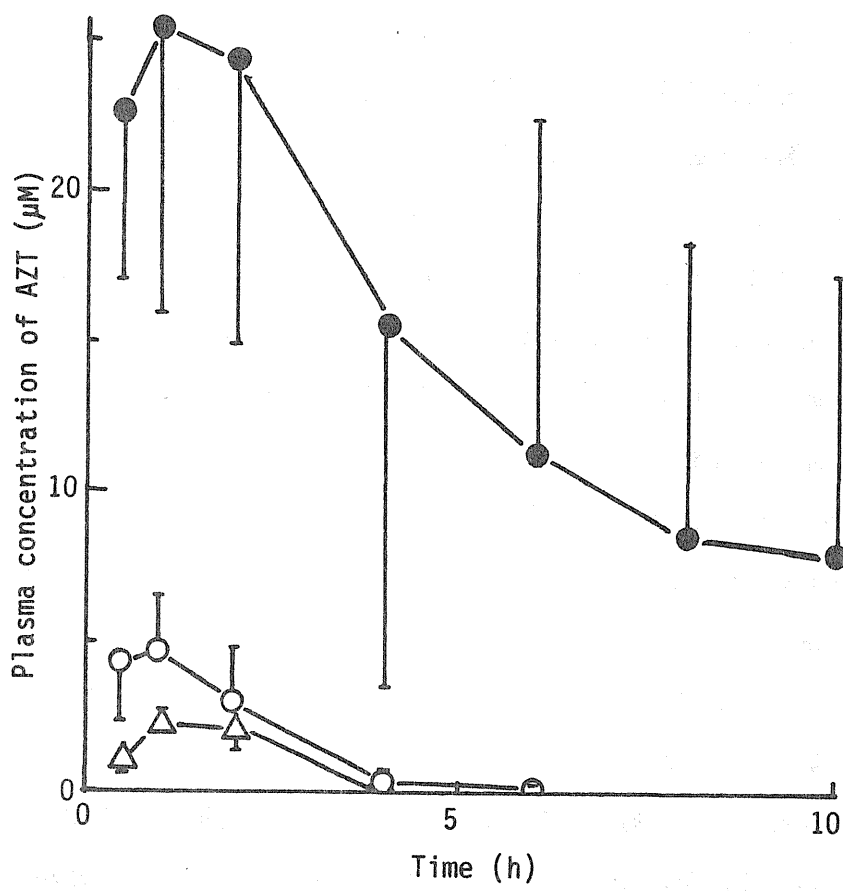


Fig. 35 Plasma Concentration of AZT after Application of AZT/MP/IPM System on Damaged Skin

20x stripped: ○, 3mg/kg; ●, 12mg/kg

5x stripped: △, 3mg/kg

Data are shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

皮膚の透過性が変化した場合の有効血漿中濃度の持続時間の短縮は促進剤の放出を制御することで防ぎ得ると考えられるが，この促進剤の透過を制御するシステムにおいては，さらに薬物の皮膚透過速度自体の制御も特定の条件において達成可能であると考えられる．その概念図を Figure 36 に，その理論を以下に示す．

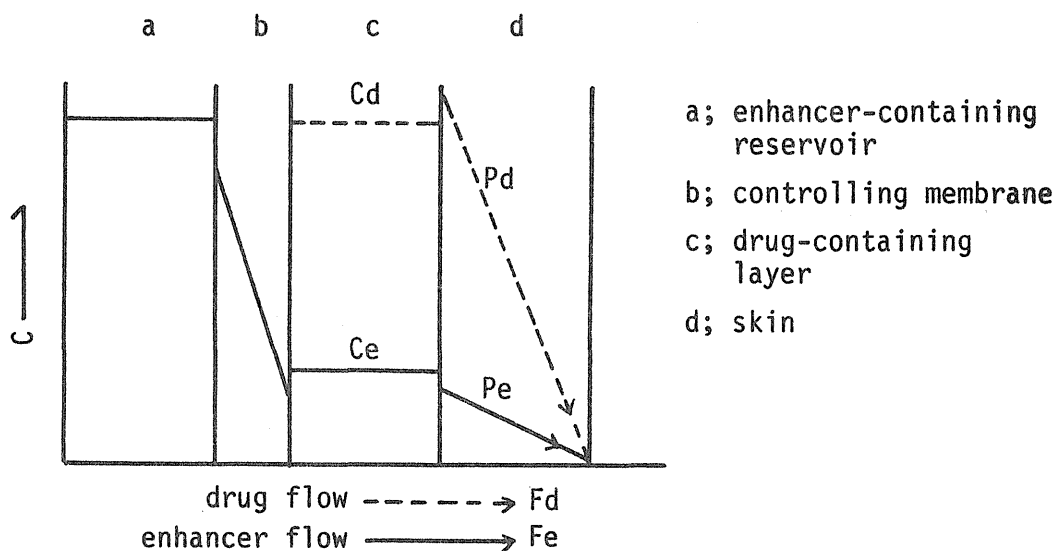


Fig. 36 Schematic Representation of Membrane Controlled System

定常状態での薬物の皮膚透過速度 ( $F_d$ ) はその皮膚透過係数 ( $P_d$ ) と薬物貯蔵層，c，中での薬物濃度 ( $C_d$ ) の積で表される．

$$F_d = C_d \times P_d \quad (5)$$

$P_d$  が  $c$  中での吸収促進剤の濃度 ( $C_e$ ) に比例すると仮定すると式(5)は、

$$F_d = C_d \times C_e \times K \quad (6)$$

となる。ここで  $K$  は皮膚の抵抗に反比例する係数である。 $C_e$  は促進剤の定常状態での透過速度 ( $F_e$ ) と皮膚の促進剤に対する透過係数 ( $P_e$ ) の関係から、

$$C_e = F_e / P_e \quad (7)$$

で表され、式(6)に代入すると、

$$F_d = C_d \times F_e \times K / P_e \quad (8)$$

となる。 $K$  と  $P_e$  は共に皮膚の状態に影響を受けるパラメータであるが、その影響が両者で等しければ  $K/P_e$  の値は皮膚の状態に影響を受けない。したがって薬物透過速度に及ぼす皮膚透過性変化の影響は  $F_e$  への影響に依存する。第1編の Table 1 に示したように皮膚透過性変化の  $F_e$  への影響の程度は膜の促進剤透過性をどのように設定するかによって決まるので、促進剤の膜透過性を皮膚透過性より低く設定しても十分な吸収促進効果が得られる場合、促進剤の透過を制御するシステムにおいても皮膚透過性の変化に伴う薬物吸収速度の変化を低く抑えることができる製剤が調製可能であると考えられる。このシステムのすぐれた点は、吸収促進剤の効果が自動的に必要最低限のレベルに保たれるように設定できること、皮膚透過性の減少した場合にも促進剤の基剤中濃度が高くなることである程度対応できること、薬物透過を膜を用いて制

御するときにしばしば問題となる吸収のラグタイムが少ないこと等があげられる。しかしこのシステムが現実のものとなるためには式の誘導の過程で行った仮定の他に基剤や薬物が促進剤貯蔵層，a，に移行しないこと，全体の過程は定常状態に保たれており a 中の促進剤や c 中の薬物の減少は無視できること等多くの条件が必要であり，本編で評価した系はこれらの条件を満たしていない。今後溶媒，促進剤および放出制御膜をより慎重に選び組み合わせていくことで理想に近い製剤が調製可能であると思われる。

#### 第4章 本編のまとめ

本編では，AZT をモデル薬物として選び，吸収の遅れが少なく血漿中薬物濃度が長時間持続する製剤への放出制御膜の応用を検討した。その結果の要約を以下に述べる。

溶媒と促進剤の組合せとして *in vitro* で MP/IPM 系を検討した結果，AZT 透過のラグタイムが短く AZT の基剤として有望であることが示された。またその透過には MP の透過が深く関わっていることが示された。

AZT/MP/IPM 系を *in vivo* で評価した結果，この系において AZT の吸収の遅れが少ないことが確認されたが，血漿中濃度の持続時間は短かった。この原因は促進剤である MP の基剤中での枯渇にあると考えられたので，膜を介して皮膚に接触する基剤中に MP を長時間供給する製剤を考案した。調製した製剤は AZT/MP/IPM系からなる薬物貯蔵層の上部に MP 貯蔵層と MP 透過制御膜 EVAc を組み合わせたものである。この製剤を適用した後の血漿中 AZT 濃度は10時間以上にわたり検出され，このシステムの有用性が示された。

放出制御膜は薬物の放出を制御するばかりでなく吸収促進剤の放出の制御にも応用可能であり，製剤特性の改善に有用であることが示された。第1編で述

べた b-1 の場合に対応するこのシステムは、従来からの主薬の放出を制御する膜制御型製剤で問題となる膜による薬物吸収速度の低下や吸収のラグタイムの延長が生じない点ですぐれていると考えられ、今後機能性を有する経皮吸収型製剤への種々の応用が期待できるシステムであると思われる。

## 結論

現在薬物の経皮吸収を促進する技術に関して多くの検討がなされており，従来皮膚への適用が困難であると考えられていた薬物も適用可能と成りつつある．この吸収促進の技術の進歩に伴い薬物の放出制御の技術も進歩する必要があると考えられる．本研究において著者は放出制御膜を有する経皮吸収型製剤に関して，吸収促進剤との併用に関わる問題を中心に検討を行った．その結果を以下に要約する．

1，膜を用いて薬物の製剤からの放出を制御することによる利点とそれに付随して生じる問題を明確にする目的で，皮膚吸収性が高い ISDN をモデル薬物として選り吸収促進剤を用いない系で検討した結果，粘着層が予め薬物を含まない場合損傷皮膚での主薬の吸収速度の上昇を抑えることが可能であるが，正常皮膚での吸収のラグタイムが問題になること，粘着層が予め薬物を含んでいる場合正常皮膚での吸収のラグタイムは減少するが損傷皮膚での初期の吸収が制御できないことが明かとなった．この現象の可否は用いる薬物の薬理学的性質により異なるが，高い血漿中濃度により副作用を生じるような薬物では好ましくなく，粘着層中の薬物量を制御する技術が必要であると考えられる．

2，薬物の皮膚透過を促進する機能と薬物の製剤からの放出を制御する機能を併せもつ製剤に関してその技術的問題を検討するため，モデル薬物として NC を選り実験した結果，混合溶媒の使用により NC の高い溶解度と皮膚透過が得られること，吸収促進剤としては Azone が有効であり，Azone を含む混合溶媒系と PHEMA 膜から調製した膜制御型製剤では皮膚の状態に影響が少ない吸収が得られることが明かとなった．しかし，吸収促進剤を作用させることにより角質層透過過程の抵抗がほとんどなくなった皮膚では角質層の有無による薬物透過性の変動が少なく，そのような状況では膜を用いて制御する意義が減少する

ことも併せて明かとなった。主薬の放出を制御する膜は、作用が緩和な促進剤を用いた場合で角質層の透過抵抗が全体の透過過程で大きな比重を占めている状況では十分機能を発揮すると考えられる。

3, 主薬の吸収に遅れが少なく血漿中薬物濃度が長時間持続される AZT の経皮吸収型製剤への放出制御膜の応用に関して検討した。その結果, AZT/MP/IPM 混合系を用いることで透過のラグタイムが少ない製剤が調製可能であること, しかしこの系を *in vivo* に適用した場合基剤中の MP の減少により血漿中濃度の持続が得られないことが明かとなった。この問題を解決するために薬物貯蔵層中に MP を一定速度で供給する膜を組み込んだ製剤を調製したところ長期にわたり血漿中薬物濃度の持続が得られ, 放出制御膜が薬物の放出の制御ばかりでなく基剤の他の成分の制御にも応用可能であることが示された。吸収促進剤等の基剤の他の成分の放出を制御することにより主薬の吸収を制御するこの技術は, 従来からの主薬の放出を膜を用いて制御する製剤で問題となる膜による吸収速度の減少や吸収におけるラグタイムの延長が問題とならないことから, 今後の応用が期待されるシステムである。

経皮吸収型製剤に関する技術に今後求められるものは製剤の機能の高度化ではなく, 処方の個別化および多様化であると思われる。放出制御の機能は全ての経皮吸収型製剤に必要なものではないと考えられる。本研究の結果を踏まえ放出制御の技術が製剤設計に際し必要となるとと思われる例としては, 1) 傷や熱傷の部位や手術部位等予め皮膚の薬物透過性が亢進している部位に用いる製剤で, 薬物濃度を持続させることや予想以上の高い吸収を副作用の危険から回避することが有効かつ安全な治療上必要である場合, 2) 吸収促進剤の使用により有効血中濃度が得られるがその促進効果に個体差等のバラツキが大きく, それによる吸収の変動で副作用が生じる危険が高い場合, 3) 吸収促進剤によって有効血中濃度が一時的に得られるが基剤組成の変化によってその持続が得られず



薬物の効果が著しく損なわれる危険がある場合等が挙げられる。1)および2)では主薬の放出制御が、3)では吸収促進剤等の基剤成分の放出制御が有効であると考えられる。いずれの場合においてもその機能を十分発揮する製剤を調製するためには種々の特性-機能を有する製剤素材、例えば適度な薬物溶解度を示す粘着剤や複数の成分の透過速度を理想的に制御できる膜等が必要であり、製剤素材に関する研究が今後重要であると思われる。

## 謝辞

本研究に際し，終始御指導並びに御鞭撻を賜りました城西大学薬学部 從二和彦助教授並びに城西大学薬学部 森本雍憲教授に深甚なる謝意を表します。

また，御指導並びに御激励を賜りました城西大学薬学部 杉林堅次助教授に深謝致します。

さらに本研究に有益な御助言を賜りました城西大学薬学部 川口健夫講師並びに城西大学薬学部 夏目秀視助手に深謝致します。また有益な御意見を賜わった城西大学薬学部 薬剤学教室並びに製剤学教室諸氏に感謝致します。

## 実験の部

### 第1編 実験の部

#### 1. 実験材料

FT-S は山之内製薬（株）から供与されたもので，その放出面積は  $50\text{cm}^2$ ，薬物含有量は  $40\text{mg}$  である．シリコーンオイル(360 MEDICAL FLUID)はダウ コーニング（株）より提供を受けた．Transderm<sup>®</sup> -Nitro 5 (Ciba-Geigy) は放出面積  $10\text{cm}^2$ ，薬物含有量  $25\text{mg}$  である．他の試薬は市販特級品を購入しそのまま用いた．

#### 2. 実験動物

雄性のヘアレスラット(WBN/kob,  $160\text{-}200\text{g}$ )<sup>55)</sup>を埼玉実験動物（株）から購入して使用した．

#### 3. ラットでの吸収実験(Fig. 2, 3)

ウレタン( $1.25\text{g/kg}$ , i. p.)で麻酔し背位固定したラットの腹部皮膚を約 $37^\circ\text{C}$ の湯で洗淨した後に Transderm<sup>®</sup> -Nitro 5( $10\text{cm}^2$ )もしくは FT-S( $9.8\text{cm}^2$ ) を適用した．シリコーンオイルでの場合，1%ニトログリセリンを含有した乳糖とシリコーンオイルを1：1（重量比）で混和しラット皮膚  $4.9\text{cm}^2$  に適用した（ニトログリセリン $61.25\text{mg/kg}$ ）．経時的にヘパリン処理した注射筒で頸静脈から採血した．血液はすぐに遠心( $1600\text{rpm}$ ,  $3\text{min}$ )し血漿を得た．

#### 4. 損傷皮膚の調整<sup>55, 57)</sup>

適用部位の皮膚にセロハンテープを貼り一剝す操作を20回繰り返し角質層

を取り除いた。この場合製剤の適用は湯での皮膚の洗浄をせず行った。

## 5. ニトログリセリンの定量法<sup>78)</sup>

血漿 200  $\mu$ l に1N硝酸銀 10  $\mu$ l, EtOH 50  $\mu$ l を加え, 攪拌後, 1ml のヘキサンで7回抽出した。上清を集め, 窒素ガスで乾固し, 酢酸エチル 100  $\mu$ l を加えて溶解しガスクロマトグラフ(GC)の試料とした。GC の条件を以下に示す。

機種	: GC-8A (島津製作所(株))
キャリアガス	: 高純度N <sub>2</sub> ガス 2kg/cm <sup>2</sup>
カラム	: OV-17 2%/Chromosorb WAW DMCS 80/100, 2mガラス製
検出	: ECD
カラム温度	: 140℃
注入部検出部温度	: 160℃
注入量	: 1 $\mu$ l
内部標準	: ISDN

## 6. ISDNの定量法<sup>79)</sup>

血漿 100  $\mu$ l に水 100  $\mu$ l を加え, 内部標準である硝酸イソマンニド(IMDN)を含むヘキサン 2mlで抽出し, その後 IMDN を含まないヘキサンでもう1度抽出してヘキサン層を合わせた。アセトニトリル 2mlでヘキサン層から逆抽出し, アセトニトリル層を窒素ガスで乾固し, 酢酸エチル 100  $\mu$ l に再溶解したものを GC の試料とした。GC の条件を以下に示す。

カラム温度	: 160℃
注入部検出部温度	: 180℃
内部標準	: IMDN

その他の条件はニトログリセリン (5.) と同じ

## 第2編 実験の部

### 1. 実験材料

EVAc 膜(P-1405)は三井-デュポン ポリケミカル(株)より, アクリル系粘着剤(7833/65, Rohm Pharma)は樋口商会(株)より, PVA(ゴーセノールA-300)は日本合成化学工業(株)よりそれぞれ供与されたものを用いた. ISDN は東京薬品(株)より提供されたものを用いた. アセトニトリルは HPLC 用を用い, 他は第1編 1. と同じである.

### 2. 実験動物

第1編 2. と同じ動物を用いた.

### 3. 粘着剤積層膜の調製

粘着剤積層膜(EV-a)の調製は, アルカリで中和したアクリル系エマルジョンタイプ粘着剤をアプリータを用いて離型紙上に $30\mu\text{m}$ になるよう成膜し, 水分が揮発した後 EVAc を密着させ EVAc 上に粘着層を移すことによって行った.

### 4. In vitro 膜および皮膚透過実験(Fig. 6)

有効透過面積  $0.95\text{cm}^2$ , 片側のセル容積が  $2.3\text{ml}$  の2-チャンバー拡散セル<sup>55)</sup>に, ペントバルビタール麻酔( $60\text{mg/kg}$ , i.p.)下摘出した腹部皮膚, EV-a もしくは皮膚角質層側と EV-a の粘着層を合わせた複合膜をはさみ, セル全体を  $37^\circ\text{C}$ に保った. 投与側(角質層もしくはEVAc側)に  $0.01\text{W/V}\%$ ポリソルベート80含有生理食塩水で調製した ISDN 懸濁液( $2\text{mg/ml}$ )を, 受容側に薬物を含まない同溶液を加え, 経時的に受容側を全量交換してサンプルとした.

## 5. ISDN の膜制御型製剤の調製

20% (W/W) PVA 溶液は PVA を沸騰水浴中で溶解して調製し、室温まで冷やした後使用した。ISDN 7.8mg と PVA 溶液 480mg を合わせ直径 2.5cm の円筒形の型に入れ上から EV-a をかぶせ PVA 溶液と密着させた。PVA 溶液をゲル化するため全体を冷凍庫で  $-40^{\circ}\text{C}$  に保った (16時間もしくは 19日間)。この製剤の有効放出面積は  $4.9\text{cm}^2$  である。

In vitro における放出性は有効面積  $4.9\text{cm}^2$  の縦型のガラスセル<sup>80)</sup>を用いて  $37^{\circ}\text{C}$  で評価した。受容側の溶液は 4. と同じものを用いた。経時的に受容側溶液  $200\mu\text{l}$  をサンプリングし、液量を一定に保つためその都度同量の薬物を含まない溶液を加えた。

## 6. ラットでの吸収実験 (Fig. 7, 9-11)

冷凍庫から取り出してすぐか、 $30^{\circ}\text{C}$ 、湿度 68.6% 中に保存した製剤に関し、  
第1編 3. と同様に行った。

## 7. 製剤からの放出実験 (Fig. 8)

有効面積  $4.9\text{cm}^2$  の縦型セルにセルロース透析膜を挟み、上側に製剤を貼り、生理食塩水への薬物放出を測定した。サンプリング量は  $200\mu\text{l}$  とし、液量を一定に保つため薬物を含まない同量の液をその都度加えた。

## 8. ISDN の定量法

In vitro: HPLC を用いて行った<sup>81)</sup>。サンプルに同量の内部標準物質を含むアセトニトリルを加え、 $16000\text{rpm}$  で3分間遠心した上清を HPLC の試料とした。HPLC の条件を以下に示す。

機種 : LC-6A, SPD-6A (島津製作所(株))  
移動相 : アセトニトリル:水 = 1:1, 1 ml/min  
カラム : Nucleosil 5C<sub>18</sub>, 4.6mmx150mm  
検出 : UV 220nm  
内部標準 : p-ヒドロキシ安息香酸エチル

In vivo: 第1編 6. と同様に行った.

### 第3編 実験の部

#### 1. 実験材料

NC は日産化学(株)より供与された. Azone は住商ネルソン(株)から提供された. 本編で用いた EVAc 膜は三井-デュポン ポリケミカルから供与された EVAc ビーズ(EV40, EV260)を 100°C, 500kg/cm<sup>2</sup> で加熱圧縮することにより 200-300μm の厚さに製した. EVAI 膜およびビーズ(EF-F, EF-E)はクラレ(株)より供与された. PHEMA 膜はライオン(株)から提供を受けた. 他は第1編 1. と同じである.

#### 2. 実験動物

第1編 2. と同じ動物を用いた.

#### 3. 溶解度測定法(Table 2, Fig. 13)

各溶媒に NC 粉末を過剰量加え 37°C で 24時間振とうした. 16000rpm, 5 分間37°C に保って遠心した上清中の NC を定量して溶解度とした. 48時間にも同様にいき平衡に達していたことを確認した.

#### 4. 混合溶媒からの in vitro 皮膚および膜透過実験 (Fig. 14-16)

第2編 4. と同じ装置を用いて同様に行った。ただし、投与側溶液は各種溶媒から調製した NC 10mg/ml 溶液もしくは懸濁液であり、受容側は薬物を含まない投与側と同じ液である。サンプリング量は  $200\mu\text{l}$  とし、液量を一定に保つため薬物を含まない同量の液をその都度加えた。

#### 5. EVAc および EVAI の膨潤の測定法 (Fig. 17-19)

約 1 g の EVAc および EVAI ビーズを 10ml の各溶媒に浸し、一定時間後取り出して外部の過剰な溶媒を取り除いた後重量を測定した。重量測定後新しい溶媒 10ml に浸した。この操作を繰り返すことで求めた重量の経時変化を高分子の溶解がないと仮定し膨潤の経時変化とした。

#### 6. 促進剤を含む混合溶媒系からの NC の in vitro 皮膚および膜透過実験 (Table 3, Fig. 21)

4. と同様に行った。ただし受容側の溶液には液性を弱酸性にし NC の溶解度を上げる目的で 10mM のリン酸2水素カリウムを含む生理食塩水を用いた。

#### 7. ゲルからの皮膚透過実験 (Fig. 20)

HPC-M (和光純薬) を NC 10mg/ml を含む混合溶媒に 3 W/V% の濃度で添加しゲルを調製した。有効面積  $4.9\text{cm}^2$  の縦型セルに上側にゲル 5 g を加え、10mM のリン酸2水素カリウムを含む生理食塩水への皮膚透過を測定した。サンプリング量は  $200\mu\text{l}$  とし、液量を一定に保つため薬物を含まない同量の液をその都度加えた。

#### 8. 人工膜からの Azone の放出実験 (Table 4)



6. と同様に行った。用いた膜は EVAc(EV40), EVA1(EF-F)および PHEMA であり、サンプリングの量は  $400\mu\text{l}$  とした。Azone の定量には GC を用いた。サンプル中の Azone は内部標準物質を含んだヘキサン  $200\mu\text{l}$  で抽出し、GC の試料とした。GC の条件を以下に示す。

機種	: GC-15A (島津製作所(株))
キャリアガス	: $\text{N}_2$ , 40ml/min
カラム	: OV-101 5%/Chromosorb G HP 100/120 1mガラス製
検出	: FID
カラム温度	: $265^\circ\text{C}$
注入部検出部温度	: $290^\circ\text{C}$
注入量	: $2\mu\text{l}$
内部標準	: テトラコサン

#### 9. ラットでの吸収実験(Fig. 23)

ラットをウレタンで麻酔し背位固定した。製剤の適用前に皮膚を薬物を含まない 1%Azone/水-EtOH-MEK 1ml を浸した脱脂綿を腹部皮膚にあて3時間前処理を行った。製剤の適用は第1編 3. と同様に行った。また第1編 4. と同じ方法で調整した損傷皮膚への適用も行った。

#### 10. NC の定量法<sup>82)</sup>

In vitro: NC 濃度は HPLC を用いて測定した。サンプルと同量の内部標準物質を含むアセトニトリルを加えて 16000rpm で3分間遠心し、その上清を試料とした。HPLC の条件を以下に示す。

機種	: LC-6A, SPD-6A
移動相	: メタノール:0.02Mリン酸2水素カリウム = 3:1,

1 ml/min

カラム : Nucleosil 5C<sub>18</sub>, 4.6mmx250mm

検出 : UV 240nm

内部標準 : 塩酸キニーネ

In vivo: 血漿に同量の内部標準物質を含むアセトニトリルを加えて 16000 rpm 5分間遠心し除タンパクした。NC の血漿中濃度はその上清を HPLC を用いて測定して求めた。HPLC の条件は移動相として 1 W/V% のラウリル硫酸ナトリウムを含むアセトニトリル:0.02Mリン酸2水素カリウム=3:1 を用いた他は同じである。

## 第4編 実験の部

### 1. 実験材料

AZT はヤマサ醤油（株）から購入し用いた。本編で用いた EVAc膜 は第2編で用いたものと同じである。他は第1編 1. と同じである。

### 2. 実験動物

雄性ウイスターラット(190g-220g)を埼玉実験動物（株）から購入して用いた。腹部の皮膚はバリカンにより傷をつけぬよう注意深く除毛した。

### 3. オレイン酸を用いた前処理皮膚吸収実験(Table 5)

バリカンで除毛したラットの腹部皮膚に 10%オレイン酸を浸した脱脂綿をテープで固定した。ラットはボールマンゲージ中に24時間保持した後ウレタンで麻酔し背位固定した。処理部位に有効面積 4.9cm<sup>2</sup> の縦型セルの上側を接着剤で固定した中に 5 mg/ml の AZT を含む10%オレイン酸を 25mg/kg になるよう

適用し、その後の血漿中濃度を第1編 3. と同様に行い求めた。前処理を行わない場合での 10%オレイン酸および水での適用も行い比較した。

#### 4. AZT および MP の in vitro 皮膚透過実験 (Fig. 25, 26, 28)

第2編 4. と同じ装置で同様に行った。ただし受容側溶液には生理食塩水を用いた。MP の定量には GC を用いた。その条件を以下に示す。

機種	: GS-15A
キャリアーガス	: N <sub>2</sub> , 55ml/min
カラム	: PEG20M 10%/Chromosorb WAW 60/80, 2mガラス製
検出	: FID
カラム温度	: 170°C
注入部検出部温度	: 210°C
注入量	: 1 $\mu$ l

#### 5. MP の in vitro 人工膜透過実験 (Fig. 32)

有効面積 3.1cm<sup>2</sup> 縦型セルに IPM に予め 30分浸した 膜を挟み、投与側に MP 1ml を、受容側に IPM を加え、受容側を 37°C に保った。経時的に 50  $\mu$ l を採取し、メタノールで希釈後 GC に注入した。MP の定量法は 3. と同じである。

#### 6. AZT および IPM の EVAc 膜透過実験 (Fig. 33)

5. と同じ装置で同様に行った。ただし、投与側には AZT 5mg/ml, MP20% (W/W) を含む AZT/MP/IPM 系であり、受容側には MP を用いた。IPM の定量には GC を用いた。その条件を以下に示す。

キャリアーガス	: N <sub>2</sub> , 40ml/min
---------	-----------------------------

カラム : OV-17 2%/Chromosorb WAW DMCS 80/100, 1mガラス製

他の条件は4. と同じ.

## 7. ラットでの AZT/MP/IPM 系からの吸収実験(Fig. 29, 30, 34, 35)

第1編 3. と同様に行った. 損傷皮膚での評価は第1編 4. の方法で調整したもののほかに, セロハンテープでの貼り-剥すの繰り返しの回数を5回にした軽度の損傷皮膚も調整し比較した.

## 8. AZT の定量法

In vitro: HPLC を用いて AZT 濃度を求めた. その条件を以下に示す.

機種 : LC-6A, SPD-6A

移動相 : 5% 酢酸含有 25%アセトニトリル, 1ml/min

カラム : LiChrospher RP-18 5 $\mu$ m, 4mmx250mm

検出 : UV 265nm

In vivo: 血漿に同量のアセトニトリルを加え, 16000rpm 5分間遠心し除タンパクした. その上清を HPLCを用いて分析し血漿中 AZT 濃度を求めた. HPLC の条件は移動相として 15V/V %アセトニトリル/pH7.0 0.01M リン酸塩緩衝液を用いた以外は in vitro での定量と同じである.

## 引用文献

- 1) S. K. Chandrasekaran, Drug Dev. Ind. Pharm., 9, 627 (1983).
- 2) S. H. Curry and S. M. Aburawi, Biopharm. Drug Dispos., 6, 235 (1985).
- 3) W. R. Good, Drug Dev. Ind. Pharm., 9, 647 (1983).
- 4) Y. W. Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications," Marcel Dekker, New York, 1987.
- 5) J. Hadgraft and R. H. Guy, "Transdermal Drug Delivery," Marcel Dekker, New York, 1989.
- 6) D. C. Monkhouse and A. S. Huq, Drug Dev. Ind. Pharm., 14, 183 (1988).
- 7) 中野眞汎, 森本雍憲, 杉林堅次, "ドラッグデリバリーシステム," 南山堂, 東京, 1986.
- 8) 瀬崎仁(編), "ドラッグデリバリーシステム," 南江堂, 東京, 1986.
- 9) Y. W. Chien, "Novel Drug Delivery Systems," Marcel Dekker, New York, 1982.
- 10) アルザコーポレーション, 特開昭58-22057 (1983).
- 11) アルザコーポレーション, 特開昭54-16566 (1979).
- 12) A. Karim, Angiology, 34, 11 (1983).
- 13) Y. W. Chien, T. Chien, R. E. Bagdon, Y. C. Huang and R. H. Bierman, Pharm. Res., 6, 1000 (1989).
- 14) M. Corbo, J. C. Liu and Y. W. Chien, Pharm. Res., 6, 753 (1989).
- 15) R. H. Guy and J. Hadgraft, J. Contr. Rel., 4, 237 (1987).
- 16) A. D. J. Ensore, Ther. Res., 6, 219 (1987).

- 17) 山岡清, 谷川原祐介, " マイコンによる薬物速度論入門, " 南江堂, 東京, (1983).
- 18) M. Yamada and Y. Uda, Chem. Pharm. Bull., 35, 3390 (1987).
- 19) M. Yamada and Y. Tanigawara, Chem. Pharm. Bull., 35, 3407 (1987).
- 20) M. Miyajima, T. Okano, S. W. Kim and W. I. Higuchi, J. Contr. Rel., 5, 179 (1987).
- 21) T. Okano, M. Miyajima, F. Komada, G. Imanidis, S. Nishiyama, S. W. Kim and W. I. Higuchi, J. Contr. Rel., 6, 99 (1987).
- 22) 森健二, 杉林堅次, 森本雍憲, 日本薬学会第109年会要旨集II, 1989, p. 152.
- 23) 古城健太郎, 田中修, 木村哲夫, 斉藤輝男, 日薬理誌, 80, 279 (1982).
- 24) T. Seki, T. Kawaguchi, K. Sugibayashi, K. Juni and Y. Morimoto, Chem. Pharm. Bull., 38, 740 (1990).
- 25) L. A. Silvieri and N. J. DeAngelis, "Analytical Profiles of Drug Substances," Vol. 4, ed. by K. Florey, Academic Press, New York, 1975, pp. 225-244.
- 26) H. L. Bhalla and J. E. Khanolkar, Indian J. Pharm. Sci., 47, 97 (1985).
- 27) 斉藤輝男, 木村哲夫, 千田敏, 加藤隆一, 応用薬理, 19, 419 (1980).
- 28) T. Taylor, L. F. Chasseaud and E. Doyle, Biopharm. Drug Dispos., 1, 149 (1980).
- 29) F. Urushizaki, H. Yamaguchi, K. Nakamura, S. Numajiri, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Int. J. Pharmaceut., 58, 135 (1990).
- 30) K. Morimoto, A. Nagayasu, S. Fukanoki, K. Morisaka, S.-H. Hyon and Y. Ikada, Drug Dev. Ind. Pharm., 16, 13 (1990).

- 31) D. R. Friend, P. Catz, J. Heller and M. Okagaki, *Pharm. Res.*, 6, 938 (1989).
- 32) D. R. Friend, P. Catz, J. Heller and M. Okagaki, *J. Pharm. Sci.*, 78, 477 (1989).
- 33) 高野正彦, 月刊薬事, 26, 595 (1984).
- 34) 日東電工(株), 特開昭58-134020 (1983).
- 35) R. H. Guy and J. Hadgraft, *Pharm. Int.*, 6, 112 (1985).
- 36) R. H. Guy and J. Hadgraft, *Pharm. Res.*, 2, 206 (1985).
- 37) C. D. Ebert, W. Heiber, R. Andriola and P. Williams, *J. Contr. Rel.*, 6, 107 (1987).
- 38) D. C. Patel, C. D. Ebert and K. Knutson, *Ther. Res.*, 8, 155 (1988).
- 39) 斉藤輝男, 小西光二, 神林ゆかり, 泉山真由子, 薬理と治療, 10, 2109 (1982).
- 40) T. Seki, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 3054 (1987).
- 41) Y. Morimoto, T. Seki, K. Sugibayashi, K. Juni and S. Miyazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 2633 (1988).
- 42) T. Seki, K. Sugibayashi, K. Juni and Y. Morimoto, *Drug Design Delivery*, 4, 69 (1989).
- 43) S. Higuchi and Y. Shiobara, *Xenobiotica*, 10, 447 (1980).
- 44) 樋口三郎, 河村成男, 藤井信孝, 川合正孝, 小田倉力, 間下信昭, 基礎と臨床, 15, 6289 (1981).
- 45) T. Higuchi, *J. Soc. Cosmetic. Chem.*, 11, 85 (1960).
- 46) A. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata, "Physical Pharmacy," 3rd

ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1983, Chapter XII.

- 47) S. R. Palit, J. Am. Chem. Soc., 69, 3120 (1947).
- 48) N. V. Sheth, D. J. Freeman, W. I. Higuchi and S. L. Spruance, Int. J. Pharmaceut., 28, 201 (1986).
- 49) A. Ghanem, H. Mahmoud, W. I. Higuchi, U. D. Rohr, S. Borsadia, P. Liu, J. L. Fox and W. R. Good, J. Contr. Rel., 6, 75 (1987).
- 50) S. Miyazaki, S. Takeuchi, M. Sakamoto and M. Takada, Membrane, 8, 241 (1983).
- 51) 篠田耕三, " 溶液と溶解度, " 丸善, 東京, 1974, pp. 160-180.
- 52) B. Berner, R. Juang and G. C. Mazzenga, J. Pharm. Sci., 78, 472 (1989).
- 53) B. W. Barry, J. Contr. Rel., 6, 85 (1987).
- 54) 杉林堅次, 藥物動態, 2, 71 (1987).
- 55) Y. Morimoto, K. Sugibayashi, K. Hosoya and W. I. Higuchi, Int. J. Pharmaceut., 32, 31 (1986).
- 56) K. Sugibayashi, S. Nakayama, T. Seki and Y. Morimoto, in preparation
- 57) K. Sugibayashi, C. Sakanoue and Y. Morimoto, Selective Cancer Ther., 5, 119 (1989).
- 58) K. Sugibayashi, M. Nemoto and Y. Morimoto, Chem. Pharm. Bull., 36, 1519 (1988).
- 59) K. Sato, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Int. J. Pharmaceut., 43, 31 (1988).
- 60) 中山悟, 杉林堅次, 森本雍憲, 日本薬学会第108年会講演要旨集, 1988, p. 604.



- 61) H. Okamoto, K. Muta, M. Hashida and H. Sezaki, *Pharm. Res.*, 7, 64 (1990).
- 62) 今西幸男, " 医用高分子材料, " 共立出版, 東京, 1986, pp. 28-31.
- 63) D. J. Hourston and R. Satgurunathan, *J. Appl. Polym. Sci.*, 29, 2969 (1984).
- 64) T. Seki, T. Kawaguchi, K. Sugibayashi, K. Juni and Y. Morimoto, *Int. J. Pharmaceut.*, 57, 73 (1989).
- 65) T. Seki, T. Kawaguchi, K. Juni, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, in preparation.
- 66) J. D. Unadkat, J. P. Wang, D. Pulham and R. L. O. Semmes, *Pharm. Res.*, 6, 734 (1989).
- 67) B. A. Patel, C. K. Chu and F. D. Boudinot, *J. Pharm. Sci.*, 78, 530 (1989).
- 68) R. W. Klecker, J. M. Collins, R. Yarchoan, R. Thomas, J. F. Jenkins, S. Broder and C. E. Myers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 41, 407 (1987).
- 69) H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. N. Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry and S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 7096 (1985).
- 70) T. K.-Bergstrom, G. L. Flynn and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 75, 479 (1986).
- 71) R. Kadir, D. Stempler, Z. Liron and S. Cohen, *J. Pharm. Sci.*, 76, 774 (1987).
- 72) R. P. Waranis and K. B. Sloan, *J. Pharm. Sci.*, 76, 587 (1987).
- 73) B. Berner, G. C. Mazzenga, J. H. Otte, R. J. Steffens, R. Juang

- and C. D. Ebert, J. Pharm. Sci., 78, 402 (1989).
- 74) 鈴木泰三, 星猛, 鈴木裕一 (訳), " 生体膜輸送の基礎, " 東京化学同人, 東京, 1982, pp. 71-85.
- 75) M. Hayashi, T. Hirasawa, T. Muraoka, M. Shiga and S. Awazu, Chem. Pharm. Bull., 33, 2149 (1985).
- 76) アルザコーポレーション, 特開昭57-154122 (1982).
- 77) アルザコーポレーション, 特開昭63-225318 (1988).
- 78) P. S. K. Yap, E. F. McNiff, H.-L. Fung, J. Pharm. Sci., 67, 582 (1978).
- 79) A. Sioufi and F. Pommier, J Chromatogr., 229, 347 (1982).
- 80) K. Hosoya, N. Shudo, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Chem. Pharm. Bull., 35, 726 (1987).
- 81) A. Kato, Y. Ishibashi and Y. Miyake, J. Pharm. Pharmacol., 39, 399 (1987).
- 82) A. T. Wu, I. J. Massey and S. Kushinsky, J. Pharm. Sci., 73, 1444 (1984).